

Aus dem Physiologischen Institut  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. rer.nat. Dipl. Biol. Magdalena Götz

---

# Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Adaptation von Atmung und Standmotorik an erwartete und unerwartete motorische Störungen

---



München 2005

Aus dem Physiologischen Institut  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. rer.nat. Dipl. Biol. Magdalena Götz

---

# Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Adaptation von Atmung und Standmotorik an erwartete und unerwartete motorische Störungen

---

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Nikolaos Koutsouleris  
aus Athen  
2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München**

<b>Berichterstatter:</b>	Prof. Dr. F. P. Kolb
<b>Mitberichterstatter:</b>	Priv. Doz. Dr. U. Koedel Prof. Dr. A. Straube
<b>Dekan:</b>	Prof. Dr. med. D. Reinhardt
<b>Tag der mündlichen Prüfung:</b>	17.11.2005

Diese Arbeit widme ich  
meiner Familie  
in Dankbarkeit für die große Unterstützung und Geduld.



τῶν τε γὰρ ἰατρῶν ὅσοι κομψοὶ καὶ περιέργοι λέγουσιν τι περὶ φύσεως καὶ τὰς ἀρχὰς ἐκεῖθεν ἀξιοῦσι λαμβάνειν, καὶ τῶν περὶ φύσεως πραγματευθέντων οἱ χαριέστατοι σχεδὸν τελευτῶσιν εἰς τὰς ἀρχὰς τὰς ἰατρικὰς.

Περὶ ἀναπνοῆς (über die Atmung), Aristoteles, 350 v. Chr.

*...jene unter den Ärzten, die als gebildet und verfeinert gelten, berufen sich auf die Natur und leiten ihre Prinzipien von ihr ab, während die fähigsten Erforscher der Natur ihre Studien mit einem Bezug auf die Prinzipien der Medizin beschließen...*

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Steuerung von Haltung und Bewegung	1
1.1.1	Die Motorik	1
1.1.2	Sensomotorisches Lernen und Adaptation	2
1.1.3	Hierarchie und Parallelität als Prinzipien des motorischen Systems	3
1.2	Koordination und ihre zentralnervösen Grundlagen	6
1.2.1	Begriffsdefinition	6
1.2.2	Die von Holst'schen Koordinationsexperimente	6
1.2.3	Biologische Oszillatoren	7
1.2.4	Adaptation rhythmischer Bewegungen	8
1.2.5	Koordination der Atmung	9
1.3	Regulation der Atmung	10
1.3.1	Spinale und medulläre Interaktion von Atmung und Lokomotion	11
1.3.2	Das Kleinhirn und die Atmung	12
1.3.3	Der Einfluss des Kortex auf die Rhythmogenese der Atmung	15
1.4	Fragestellungen	17
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>18</b>
2.1	Probanden	18
2.2	Stimulation	19
2.3	Datenerfassung	21
2.4	Versuchsdurchführung	22
2.5	Datenanalyse	23
2.5.1	Grafische Verfahren	23
2.5.2	Numerisch-parametrische Verfahren	25
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>34</b>
3.1	Analyse der Ruheatmung	34
3.2	Einzelfalldarstellungen aus dem Paradigma <i>Perturbation</i>	35
3.2.1	Atmung	35
3.2.2	Reaktionen der Standmotorik	45
3.3	Gruppendaten aus dem Paradigma „Perturbation“	49
3.3.1	Antwortverhalten der Atmung im Gruppenvergleich	49
3.3.2	EMG- und CVP-Antworten im Gruppenvergleich	61
3.4	Einzelfalldarstellungen aus dem Paradigma <i>Koordination</i>	64
3.4.1	Adaptation der Atmung an erwartete, motorische Störungen	64
3.4.2	EMG-Antworten eines gesunden und cerebellären Probanden	74
3.5	Gruppendaten aus dem Paradigma „Koordination“	80
3.5.1	Kopplung von Atmung und Plattformbewegung im Gruppenvergleich	80
3.5.2	EMG-Reaktionen im Gruppenvergleich	83

---

<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>88</b>
4.1	Atmung und posturale Motorik bei unerwarteten Störungen . . . . .	89
4.1.1	Kurzzeitige Modulation des Atemrhythmus als plastischer Prozeß . . . . .	89
4.1.2	Synchronizität des Atemrhythmus als plastischer Prozeß . . . . .	90
4.1.3	Latenzen der TA-Reflexantworten . . . . .	91
4.1.4	Atemphasenunabhängigkeit der posturalen Reaktionen . . . . .	92
4.2	Atmung und posturale Motorik bei erwarteten Störungen . . . . .	92
4.2.1	Koordination von Atmung und sinusförmiger Stimulation . . . . .	95
4.2.2	Koordination von EMG- und Stimulationssignalen . . . . .	97
4.3	Das Kleinhirn bei der Adaptation von Atmung und Motorik . . . . .	98
4.3.1	Vergleich der Ruheatmung . . . . .	98
4.3.2	Vergleich von Atmung und posturaler Motorik bei unerwarteten Störungen . . . . .	98
4.3.3	Vergleich von Atmung und posturalen Reaktionen bei erwarteten Störungen . . . . .	99
4.4	Schlussfolgerungen . . . . .	102
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>103</b>

## Abbildungsverzeichnis

1	Versuchsaufbau . . . . .	19
2	Versuchsparadigmen: <i>Perturbation</i> und <i>Koordination</i> . . . . .	24
3	Quantitative, grafische Auswerteverfahren . . . . .	25
4	Analyse der Atemphasen und -periodendauern . . . . .	26
5	Erstellung eine Häufigkeitsverteilung . . . . .	29
6	Definition von EMG-Parametern . . . . .	31
7	Definition von CVP-Parametern . . . . .	32
8	Pilotstudie: <i>Perturbation</i> . . . . .	35
9	Starke Modulation und hohe Variabilität als Merkmale der Atmung . . . . .	37
10	Schwache Modulation und Stabilisierung als Merkmale der Atmung . . . . .	39
11	Sehr starke Modulation und hohe Stabilität als Merkmale der Atmung . . . . .	41
12	Sehr niedrige Modulation und Variabilität eines cerebellären Patienten . . . . .	44
13	Fehlende Atemphasenabhängigkeit der Standmotorik . . . . .	47
14	Modulation von $T(I)$ und $T(E)$ im Gruppenvergleich . . . . .	51
15	Modulation von $T(I, E)_1$ im interindividuellen Vergleich . . . . .	53
16	Variabilität von $T(I)$ und $T(E)$ im Gruppenvergleich . . . . .	58
17	Variabilität von $T(I, E)_1$ im interindividuellen Vergleich . . . . .	60
18	Pilotstudie <i>Koordination</i> : Starke Kopplung von Atmung und Reizfunktion . . . . .	65
19	Pilotstudie <i>Koordination</i> : schwache Kopplung von Atmung und Reizfunktion . . . . .	66
20	Starke Kopplung von Atmung und Reizfunktion. . . . .	68
21	Schwache Kopplung von Atmung und Stimulationsfunktion . . . . .	70
22	Entkopplung von Atmung und Reizfunktion bei einem cerebellären Patienten . . . . .	72
23	Vergleich von EMG-Rohdaten eines cerebellären und gesunden Patienten . . . . .	75
24	EMG-Mittelwertskurven eines cerebellären und gesunden Probanden . . . . .	76
25	EMG-Powerspektren eines cerebellären und gesunden Probanden . . . . .	77
26	Inzidenzen der Muskelreaktionen eines cerebellären und gesunden Probanden . . . . .	79
27	Inzidenzen der Inspiration im Gruppenvergleich . . . . .	82
28	Inzidenzen des GA-Kontraktionsbeginns im Gruppenvergleich . . . . .	85
29	Inzidenzen des TA-Kontraktionsbeginns im Gruppenvergleich . . . . .	86
30	Einverständniserklärung zur Versuchsteilnahme . . . . .	112
31	Protokoll <i>Perturbation</i> . . . . .	113
32	Protokoll <i>Koordination</i> . . . . .	114

**Tabellenverzeichnis**

1	Biometrische Daten der Pilotstudienprobanden . . . . .	18
2	Biometrische Daten aller Studienprobanden und -patienten . . . . .	20
3	Diagnosen und klinisches <i>Rating</i> der cerebellären Patienten . . . . .	21
4	Einzel- und Gruppenergebnisse aus der Analyse der Ruheatmung . . . . .	34
5	Auswertung der Atmung einzelner Probanden und Patienten . . . . .	46
6	Parametrische Analyse der Standmotorik einzelner Versuchspersonen . . . . .	48
7	Analyse der Modulationsstärke aller Probanden und Patienten . . . . .	55
8	Gruppenanalyse der Atmung . . . . .	57
9	Analyse der Variabilitätsstärke aller Probanden und Patienten . . . . .	62
10	EMG-Parameter in der Gruppenanalyse . . . . .	63

## 1 Einleitung

### 1.1 Steuerung von Haltung und Bewegung

#### 1.1.1 Die Motorik

Bewegung ist ein alltäglicher und uns selbstverständlicher Ausdruck menschlichen Verhaltens. Wir führen die überwiegende Mehrheit unserer Bewegungen ohne bewusste Steuerung und Kontrolle aus. Bewegungen werden erst dann bewußt kontrolliert, wenn unbekannte Bewegungsabläufe neu erlernt werden sollen, wenn Bewegungen infolge von Erkrankungen des Bewegungsapparates und Nervensystems beeinträchtigt sind, oder wenn sehr komplexe oder feinmotorische Aufgaben ausgeführt werden sollen. Die meisten dieser zielgerichteten, intentionalen Bewegungen finden unter vorbereitender und gleichzeitiger, unbewußter Steuerung der Körperhaltung und des Gleichgewichts statt. Wenn zum Beispiel das rechte Bein aus einer symmetrischen Standposition abduziert werden soll, benötigt dies antizipatorische Bewegungen: Vor Beginn der Abduktion wird der Körperschwerpunkt durch eine Verschiebung des Rumpfes in Richtung des linken Standbeins verschoben, wodurch das Körpergleichgewicht während der Bewegung des rechten Beins stabilisiert wird. Eine Vielzahl derartiger, posturaler Regulationsmechanismen wird im Laufe des Lebens zunächst bewußt *erlernt* um später unbewußt, antizipatorisch abgerufen werden zu können.

Eine grundlegende Funktion der Haltungsregulation ist die Aufrechterhaltung des aufrechten Standes gegen die Wirkung der Schwerkraft. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts untersuchten Sherrington (1906) und Magnus (1926) spinale Reflexe an dezerebrierten Katzen und Hunden. Sie fanden, dass eine Durchtrennung des Hirnstamms zwischen den Colliculi superiores und inferiores zu einer „Dezerebrationsstarre“ mit Tonuserhöhung der Extensoren-muskulatur führte. Die Hirnstammpräparate konnten bei intakten, propriozeptiven Afferenzen aufrecht stehen. Hieraus schloss Sherrington, dass die enthemmten, spinalen Reflexe eine Art Basalfunktion der Haltungssteuerung darstellen. Bei höheren Schnittführungen im Bereich des Mesencephalons konnten die Autoren eine Reihe komplexerer Reflexe (vestibulospinale, cervicospinale Reflexe) beobachten, die zu einer Stabilisierung des Kopfes gegenüber dem Rumpf führten. Magnus schloss hieraus, dass die unbewußte Haltungsregulation aus einer Summe spinaler und medullärer Reflexe besteht (Magnus, 1926).

Allerdings beruhen selbst einfache Bewegungsmuster auf Regulationsmechanismen, die über die angeborenen Reflexe hinausgehen. Sensorische Informationen, zum Beispiel aus dem propriozeptiven System, werden dabei von der Bewegungssteuerung als *Feedback* genutzt. Hierdurch werden sowohl langfristige, motorische Lernvorgänge als auch unmittelbare Korrekturen von Bewegungen ermöglicht. Da motorische Prozesse von der sensorischen Rückkopplung ihrer ausgelösten Wirkungen abhängig sind, ist es sinnvoll, von einer *sensomotorischen* Regelung von Haltung und Bewegung zu sprechen. Auch Sherrington (1906) konnte an seinen Hirnstammpräparaten beobachten, dass eine Durchtrennung der spinalen, afferenten Bahnen zu einem plötzlichen Tonusverlust der Extensoren führte. Somit benötigt die Motorik bereits auf der Ebene der Reflexe propriozeptive Information.

Zielgerichtete Bewegungen, kurz *Zielmotorik*, können als nach außen gerichtete Bewegungen aufgefaßt werden, mit denen ein Organismus versucht auf seine Umwelt im Sinne von „Verhalten“ einzuwirken. Zielmotorik benötigt stets die Kontrolle der Körperhaltung im dreidimensionalen Raum vor, während und nach der Bewegungsausführung. Diese Kontrolle der Körperhaltung wird durch die *Stützmotorik*, oder *posturale Motorik* vermittelt. Die vorliegende Arbeit interessiert sich dabei für einen Teilbereich der posturalen Motorik, der den aufrechten Stand des Menschen reguliert, und der daher als *Standmotorik* bezeichnet wird.

### 1.1.2 Sensomotorisches Lernen und Adaptation

*Adaptation* im Bereich der Motorik beruht auf neuronalen Lernvorgängen, die die Bewegungen mit ihren sensorisch vermittelten Effekten und den biomechanischen Bedingungen des Bewegungsapparats zu kurz-, mittel- und langfristigen „Erfahrungen“ integrieren und in Form eines *prozeduralen Gedächtnisses* abspeichern (Horak, 1996). Bezüglich des Neuerwerbs, der internen Repräsentation und der Aktivierung von Bewegungsabläufen existieren in der Literatur divergierende Standpunkte: Adams (1971) beschrieb motorisches Lernen mit Hilfe eines *closed-loop Konzepts* als die fortlaufende Verfeinerung (*perceptual trace*) der sensomotorischen Feedback-Kontrolle, wodurch fehlerhafte Bewegungsabläufe im Laufe des Lernprozesses immer weiter minimiert würden. Der Bewegungsablauf könne nach dieser Theorie als eine Art „Kettenreaktion“ verstanden werden, in der jeder Teil der Bewegung durch einen vorangehenden Reiz getriggert würde. Aufgrund des ständigen Feedbackabgleichs sind solche Bewegungsarten meist langsam und typisch für noch nicht automatisierte Bewegungen. Studien von Sanes et al. (1985) an Patienten mit sensibler Neuropathie zeigten jedoch, dass die Ausführung von komplexen Bewegungen auch ohne sensorische Rückkopplung aus der Peripherie möglich, wenn auch erschwert ist. Diese Form der Bewegungssteuerung wurde als *open-loop Konzept* bezeichnet und ist nur bei gut gelernten, vorprogrammierten Bewegungsabläufen möglich. Da Bewegungen nur selten unter einer reinen closed-loop oder open-loop Kontrolle stehen, wurde die Bewegungssteuerung von Kunesch et al. (1989) auch als Hybridsystem beschrieben.

Beide Konzepte erfordern die neuronale Speicherung, Repräsentation und Abrufbarkeit von Bewegungsabläufen in Form von *motorischen Programmen*. Henry and Rogers (1960) vertraten die Ansicht, dass durch Wiederholung und Übung von Bewegungsabläufen mit der Zeit ein wachsendes Repertoire von Motorprogrammen entstünde, die an bestimmte Verhaltenssituationen optimal adaptiert sind und die sowohl beim tatsächlichen und erwarteten Wiederauftreten der ursprünglichen Situation abgerufen werden können. Da derartige, auf spezifische Aufgaben „getrimmte“, motorische Programme angesichts der Fülle von Bewegungsabläufen zu unflexibel erscheinen, schlug Schmidt (1975) das Konzept des *generalisierten, motorischen Programms* vor. Durch die Speicherung abstrahierter Bewegungsvorlagen (*templates*) ergäbe sich für das motorische System ein Ökonomie-Vorteil im Vergleich zur Speicherung spezifischer Bewegungsabläufe. Die Parametrisierung der Bewegung (Amplitude, Dauer, Geschwindigkeit) erfolge dann kontextabhängig. Durch häufige Wiederholung des Motorprogramms mit einer Vielzahl verschiedener Parameter sei schließ-

lich die Möglichkeit des *Transfers* auf andere Kontexte und Bewegungsarten und somit eine Generalisierung möglich, wodurch sich das Programm schließlich vom ursprünglichen Effektorsystem löse. So kann zum Beispiel ein mit den Händen geklatschter Rhythmus mit dem Kopf, den Füßen, oder auch der Stimme nachvollzogen werden.

Im Jahr 1964 formulierten [Fitts and Radford \(1964\)](#) eine Theorie, die den motorischen Lernvorgang in verschiedene, aufeinanderfolgende Phasen unterteilte. In der kognitiven Phase versuche der Lernende die Aufgabe zu begreifen und entwickle verschiedene Lösungsstrategien, deren Effekte durch Feedback mit dem intendierten Ziel verglichen werden (closed-loop Konzept). In dieser Phase sei die sich kristallisierende, motorische Strategie stark durch eigene und äußere Strategievorschläge modifizierbar. Die noch undifferenzierten Bewegungen wiesen in diesem Stadium ein hohes Maß an Mitbewegungen auf, die durch eine Erregungsausbreitung im gesamten motorischen System entstünden. Da aber viele Bewegungen schließlich auch ohne sensorische Rückkopplung flüssig ausgeführt würden (open-loop Konzept), müsste im Laufe des Lernprozesses eine qualitative Veränderung in der Bewegungssteuerung stattfinden. Durch wiederholtes Üben würde die effektivste, motorische Lösungsstrategie optimiert. Hierdurch würde die Bewegungsausführung subtiler und konstanter, indem sich durch „Wegfall des Überflüssigen und Partiellen eine sinnvolle Bewegung mit ökonomisch koordiniertem Verlauf herausbildet“ ([Buytendijk, 1956](#)). Nach einer unterschiedlich langen, von der Komplexität der Bewegung abhängigen Übungsphase, beginne schließlich die autonome Phase, in der die Bewegung weitgehend eigenständig, ohne kognitive Kontrolle ablaufe. Die motorische Aufgabe könne jetzt auch parallel zu anderen Tätigkeiten ausgeführt werden, da sie nicht mehr die volle Aufmerksamkeit des Ausführenden benötige.

### 1.1.3 Hierarchie und Parallelität als Prinzipien des motorischen Systems

Fitts' Konzept läßt sich auf ziel- und stützmotorische Lernvorgänge gleichermaßen anwenden. In Anlehnung an diese Theorie entwickelten [Hokusaka et al. \(2002\)](#) ein hierarchisch aufgebautes Drei-Ebenen-Modell motorischer Funktionen. Die unterste Stufe bestehe aus den angeborenen Reflexen. Von den Prozessen der mittleren Ebene würden hochautomatisierte Bewegungen ausgeführt, die keiner kognitiven Kontrolle bedürfen. Die dritte Ebene steuere jene Arten von Bewegungen, die aufgrund ihrer Komplexität einer bewußten Aufmerksamkeit bedürfen, oder die erst durch motorisches Lernen neu erworben werden müssen.

Mit Hilfe verschiedener methodischer Ansätze konnten in einer Vielzahl von Studien neuroanatomische und -physiologische Korrelate beschrieben werden, die sich über verschiedene Abschnitte des ZNS, von der Hirnrinde bis zum Rückenmark erstrecken, und die einer ausgeprägten, entwicklungsgeschlich bedingten, hierarchischen und parallelen Ordnung unterliegen. Das Zusammenwirken dieser neuronalen Strukturen läßt sich dabei mit dem von Hokusaka vorgeschlagenen Drei-Ebenen-Modell korrelieren: Während sich die Zielmotorik aus der Aktivität kortikaler, motorischer Regionen, wie dem prä-motorischen Cortex, dem supplementär-motorischen Areal oder dem primär-motorischen Cortex konstituiert, ist die posturale Motorik ein Ergebnis der Leistungen subkortikaler Strukturen, die aus dem



Hirnstamm, dem Cerebellum und den Basalganglien bestehen. Im Bereich der Medulla oblongata und des Rückenmarks ist die Vielzahl der reflex-gesteuerten und automatischen Bewegungen angesiedelt. Im folgenden sollen die motorischen Funktionen der einzelnen Ebenen genauer dargestellt werden.

**Spinale Reflexe:** Definierte Sinneseingänge lösen unwillkürliche, spinale Reflexe aus, die in festgelegten, nur durch Hemmung oder Bahnung modulierbaren, motorischen Reaktionsmustern bestehen. Die einfachste Form eines solchen Reiz-Reaktions-Modells ist im *Muskeleigenreflex* verwirklicht. Dabei führt die Dehnung von Muskelfasern über Afferenzen zur Aktivierung von spinalen Motoneuronen, die mit ihren Axonen auf die gedehnten Muskelfasern projizieren und deren Kontraktion auslösen. Im Gegensatz zum monosynaptischen Reflextyp liegen beim *polysynaptischen Reflex* zwischen dem afferenten und efferenten Anteil des Reflexbogens ein oder mehrere Interneurone. Durch diesen „indirekten“ Verschaltungstyp kann sich der afferente Impuls auf mehrere Interneurone der ipsi- und kontralateralen Segementhälfte, sowie auch auf Interneurone benachbarter Segmente verteilen (Reflexverbreiterung). Da der Ursprungsort der Afferenz nicht identisch mit dem Zielort der Efferenz ist, werden Reflexe dieses Typs als *Fremdreflexe* bezeichnet.

**Posturale Reaktionen:** Wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, laufen die motorischen Funktionen der „zweiten Ebene“ größtenteils unbewußt und automatisch ab. Sie können einerseits im Rahmen zielmotorischer Aktivitäten von übergeordneten, kortikalen Mechanismen aktiviert und modifiziert werden, aber andererseits auch von sensorischen Afferenzen bei unerwarteten, äußeren Veränderungen ausgelöst werden (Horak, 1996). Die posturalen Reaktionen, als Teil dieser zweiten Ebene, dienen vor allem der Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts unter statischen und dynamischen Bedingungen und weisen eine „dreifache Funktionalität“ auf: Im Rahmen eines *geozentrischen* Koordinatensystems stabilisieren sie den Bewegungsapparat gegenüber dem ständigen Einfluss der Schwerkraft. Sie regulieren die relative Position des Körperteile zueinander innerhalb eines *egozentrischen* Koordinatensystems, wobei sie gleichzeitig die Körperteile in Abhängigkeit von der Umwelt, dem *exozentrischen* Koordinatensystem, steuern.

Die Haltungsregulation benötigt für die Auslösung und Skalierung der posturalen Reaktionen ein internes Abbild der eigenen Körperhaltung, das fortlaufend durch den sensorischen Feedback aus dem Vestibularorgan, der muskulären Tiefensensibilität, der cutanen Hautrezeptoren und dem visuellen System aktualisiert wird (siehe Inglis et al., 1994). Die posturalen Motorprogramme werden entsprechend den weiter oben erläuterten Prinzipien im Laufe des Lebens erworben und können wie die spinalen Reflexe sehr schnell und stereotyp abgerufen werden. Sie können aber anders als die Reflexe durch Erfahrung und Übung angepasst werden. Diese Anpassungsfähigkeit der posturalen Motorik wird in der Literatur durch das Zusammenspiel zweier funktioneller Systeme erklärt: a) Eine intendierte Bewegung und/oder eine vorhersehbare Störung des Körpergleichgewichts aktiviert zunächst das *antizipierende* System. Dabei wird durch ein *central command* ein feed-forward-Mechanismus angestoßen, der aus einem, durch wiederholte Erfahrung erlernten, motorischen Programm besteht. Dieses Programm entscheidet über die Art der motorischen Reaktion und skaliert deren Größe angesichts der erwarteten Störung der Haltung. b) Treten jedoch unerwartete

Perturbationen auf, oder muss das feed-forward-Programm während der Bewegungsausführung den aktuellen Bedingungen angepaßt werden, so schaltet sich ein *kompensierendes* System ein, das „online“ den Bewegungsablauf so anpaßt, dass das Körpergleichgewicht erhalten bleibt (Horak and Diener, 1994).

In der vorliegenden Arbeit wurden jene posturalen Reaktionen untersucht, die das Körpergleichgewicht im aufrechten Stand gegen unerwartete Störungen der Standfläche sichern. In der Literatur wurden diese Reaktionen einerseits zur Hüft-, andererseits zur Knöchelstrategie zusammengefaßt, die aber wohl nur die beiden Extremformen eines Kontinuums möglicher, motorischer Reaktionen darstellen. Welche der beiden Strategien von der Haltungsregulation benützt wird, hängt hierbei von der Art der Standfläche und der Gleichgewichtsperturbation ab (Horak and Nashner, 1986; Nashner, 1977). Die *Knöchelstrategie* besteht in einer sukzessiven Aktivierung der Extensoren von Sprung-, Knie- und Hüftgelenken mit dem Ziel, den Körper durch Rotation um die Sprunggelenke entgegen der Schwerkraft aufzurichten und zu stabilisieren. Sie kommt vorwiegend beim ruhigen Stand und kleinen, langsamen Perturbationen auf ebenem Untergrund zum Einsatz. Hodges et al. (2002) zeigten, dass die posturale Kontrolle des aufrechten Standes in Ruhe nicht nur durch eine Rotation der Sprunggelenke erzielt wird. Es lassen sich auch kleinamplitudige EMG-Aktivitäten der Muskulatur des unteren Rumpfes, der Hüfte und der Oberschenkel beobachten, die im Sinne eines aktiven Regulationsmechanismus die Körperschwerpunktsauslenkungen dämpfen, die durch die periodischen Atemexkursionen des Thorax hervorgerufen werden.

Bei schnelleren und größeren Perturbationen wird dagegen hauptsächlich die *Hüftstrategie* benützt, die in einer aufeinander folgenden Aktivierung der Flexoren von Hüft- und Kniegelenk besteht, wodurch es zu einer Stabilisierung der Gleichgewichts durch Vorwärtsbeugung im Hüftgelenk kommt. Diese Strategie wird bei Standflächen bevorzugt, die kürzer als die Fusslänge sind, und die keine Rotation des Sprunggelenks zulassen (Horak and MacPherson, 1995). In der vorliegenden, posturografischen Studie wurde eine dynamische Plattform mit großer Standfläche und größeren Perturbationsamplituden verwendet, sodass vorwiegend die Knöchelstrategie mit Betonung der dorsalen Muskelgruppen der unteren Extremität beobachtet wurde.

**Zielmotorik:** Anders als die weiter oben beschriebenen Arten motorischer Aktivitäten können zielmotorische Handlungen zusätzlich mit kognitiven, bewußten Prozessen der „dritten Ebene“ verknüpft werden, die für die Motivation und Intention einer Bewegung, ihrer Planung und bewußten Durchführung verantwortlich sind. Die neuronalen Korrelate der willkürlichen Anteile zielmotorischer Handlungen verteilen sich über verschiedene motorische Areale des Kortex, dem primär-motorischen Kortex im Bereich des Gyrus präcentralis sowie dem weiter rostral gelegenen prä-motorischen Kortex, bestehend aus den ventralen und dorsalen prä-motorischen Arealen, dem supplementär-motorischen und dem cingulär-motorischen Areal (Übersicht in: Kandel et al., 2000).

Diese drei Teilbereiche der Motorik arbeiten in Abhängigkeit von der zu lösenden, motorischen Aufgabe als funktionelle Einheiten. Das bedeutet, dass eine hierarchisch übergeordnete Ebene auf untergeordnete Prozesse zurückgreifen und diese *modifizieren* kann. Dieses

Prinzip wurde durch eine Reihe posturographischer Studien belegt, die [Nashner \(1976\)](#) mit Hilfe einer beweglichen Plattform untersuchte. Die Plattform war in der Lage, sowohl Translations-, als auch Rotationsbewegungen zu erzeugen. Hierdurch konnte beispielsweise gezeigt werden, dass der M. gastrocnemius im aufrechten Stand je nach der erforderlichen posturalen Reaktion unterschiedliche Aktivitätsmuster aufwies, obwohl Translation und Rotation gleichermaßen zu einer Dehnung des Muskels führten. Bei der Translation nach dorsal kam es aufgrund der Auslenkung des Körperschwerpunkts zu einer Kontraktion, während bei der Rotation nach dorsal eine Relaxation des Muskels zu beobachten war. Der normalerweise durch die Dehnung ausgelöste, spinale Muskeigenreflex wurde somit von übergeordneten Strukturen im Kontext der aktuellen Aufgabe gebahnt oder gehemmt.

## 1.2 Koordination und ihre zentralnervösen Grundlagen

### 1.2.1 Begriffsdefinition

Kaum ein anderer Begriff wird so zahlreich und dabei so unterschiedlich verwendet wie die „Koordination“ (lat.: Neben- oder Beiordnung). Koordination beschreibt ganz allgemein den zeitlichen Bezug verschiedener Abläufe, die möglicherweise als Teil eines größeren Prozesses betrachtet werden können. Als Beispiel können zwei nebeneinander laufende Jogger dienen. Laufbewegungen beruhen auf einer koordinierten zeitlichen Abfolge von Muskelaktivierungen, die sowohl die im Wechsel aktiven Fuß- und Beinmuskeln, die Muskeln der kontralateralen oberen Extremität, als auch die Muskulatur des Rumpfes einschließen. Des Weiteren lassen sich zwischen den Atembewegungen und der Lokomotion der Jogger koordinierte zeitliche Bezüge im Sinne von periodisch sich wiederholenden Koordinationsmustern oder -rhythmen erkennen. Zwischen den Läufern kann es zu einer Koordination der Laufbewegungen kommen, sodass sie zeitgleich mit den Füßen der jeweils ipsi- oder kontralateralen Seite auftreten. Alle diese Formen der *sensomotorischen Koordination* sind Ausdruck der gegenseitigen Abhängigkeit von Teilen eines dynamischen Systems; in diesem Fall, des Laufens. Durch die Abstimmung oder funktionelle Kopplung dieser Teile wird die *Effizienz* des Gesamtsystems erhöht. Der Begriff der Effizienz kann sich im Falle des Laufens auf verschiedene Aspekte, wie die Verringerung der metabolischen Last, oder auf eine mögliche Stabilisierung der beteiligten zentralnervösen Abläufe beziehen.

### 1.2.2 Die von Holst'schen Koordinationsexperimente

Der Physiologe von Holst stellte in seinen berühmt gewordenen Aufsatz „Vom Wesen der Ordnung im Zentralnervensystem“ ([Holst, 1939](#)) eine neue Theorie der zentralnervösen Grundlage der Koordination vor. Bis dahin war man der Meinung, dass koordinierte Bewegungen im Rahmen von *Reflexketten* oder *Kettenreflexen* entstünden, dass also der nächste Abschnitt einer Bewegung durch die sensible Information aus dem vorherigen Bewegungssegment ausgelöst würde. Dagegen entwickelte von Holst durch eine Reihe verschiedener Beobachtungen an Insekten und Fischen eine andere Auffassung von Koordination. Bei der Untersuchung der Laufbewegungen von Chilopoden-Präparaten (Hundertfüßler), de-

nen er eine unterschiedliche Zahl von Beinpaaren amputierte, stellte er fest, dass sich die natürliche, „wellenförmige“ Bewegung, die 6 bis 7 Beine umfaßte, auf die jeweils verbleibenden Beine verteilte, indem sich die Phasenabstände zwischen den Beinen vergrößerten. Im Extremfall von zwei verbleibenden Beinpaaren wurde der Phasenabstand zwischen dem vorderen und hinteren Beinpaar antiphasisch; der untersuchte *Lithobius* ging im Kreuzgang wie eine Eidechse. Zudem zeigte sich bei der Exstirpation einer Hirnhälfte eine kreisförmige Bewegung des Insekts, deren Radius von der Anzahl der Ganglien im Bauchmarks des Insekts abhing. Von Holst schloß hieraus, dass die „Vorgänge in einem Ganglion *quantitativ* von den Vorgängen in allen übrigen Ganglien abhingen“. In einer weiteren Versuchsserie untersuchte der Autor anhand von spinalisierten Fischpräparaten (*Labrus*) die Koordination der Bauch- und Schwanzflossen und stellte hierbei fest, dass zwischen den Flossenrhythmen unterschiedliche Grade von Koordination bestanden. Schlugen die Flossen beispielsweise „streng im Takt“ so bestand eine *absolute Koordination* der Rhythmen. Wesentlich häufiger jedoch ließ sich eine *relative Koordination* der Flossenrhythmen beobachten, bei der der eine Rhythmus einen „gewissen, quantitativen Einfluß“ auf den anderen ausübte. Der Autor erkannte, dass dieser Einfluss zwei ganz unterschiedliche Aspekte besaß. Einerseits überlagerten sich zentralnervöse, rhythmische Erregungsvorgänge zu „automatisch-nervösen Zwei-, Drei-, oder Vierklängen“. Diesem *Superpositionsphänomen* stellte er den sogenannten *Magneteffekt* gegenüber, durch den ein dominierender Erregungsrhythmus seinen Takt dem anderen Rhythmus „aufzwingt“. Hierdurch kommt es zu einem zeitlich-gekoppelten Verhältnis, zu einer bevorzugten, gegenseitigen Phasenbeziehung der beiden Rhythmen. Von Holst stellte fest, dass Magneteffekt und Superposition zusammenwirkten, in dem Sinne, dass der Magneteffekt die Rhythmen vor allem in jenen Phasenlagen festhält, in denen ihre Überlagerung zu einer Addition ihrer Wirkungen führt. Der Autor erkannte, dass die neuronalen Prozesse, die der Koordination von Bewegungen zugrunde liegen nicht aus Reflexen bestehen, sondern sich im „Innersten“ des Zentralnervensystems abspielen. Diese Vorgänge werden dabei nicht auf der Ebene der Motoneurone generiert, sondern entspringen einer übergeordneten, neuronalen Ebene „automatischer Zellen“.

### 1.2.3 Biologische Oszillatoren

Noch vor von Holst, stellte [Brown \(1914\)](#) die These auf, dass Flexion und Extension der Beinmuskulatur beim Gehen auf der rhythmischen Tätigkeit zentralnervöser Schaltkreise beruhen, deren Neuronen sich alternierend inhibieren. Die Vorstellung, dass Strukturen innerhalb des Nervensystems ohne sensorische Zuflüsse von außen, phasische Erregungsmuster als Grundlage rhythmischer Bewegungen erzeugen können, wurde von zahlreichen Forschern aufgegriffen, mit verschiedenen methodischen Ansätzen an Tier und Mensch experimentell untersucht und konzeptuell erweitert (Überblick in: [Marder and Bucher, 2001](#)). Die Ergebnisse dieser Studien bestätigten die Annahmen von Brown und von v. Holst bezüglich der Existenz spinaler Automatismen. Anhand einer Reihe deafferenzierter *in vitro*-Rückenmarkspräparate verschiedener Vertebraten und Invertebraten wurde festgestellt, dass das isolierte, von sensorischem Feedback abgekoppelte Rückenmark Rhythmen generieren konnte, die den gemessenen, motorischen *in vivo*-Rhythmen ähnelten ([Wolf and Pearson, 1988](#)). Diese Studien zeigten, dass die rhythmisch aktiven, spinalen Strukturen

(von Holsts „automatische Zellen“) aus neuronalen Netzwerken bestanden, deren Funktion nicht von der Intaktheit des gesamten Nervensystems abhängig war. Weitere Forschung erbrachte zahlreiche Belege, dass sich diese, als „central pattern generators“ (CPG) bezeichneten Netzwerke über das gesamte Rückenmark und den Hirnstamm verteilen, und dass sie durch ihre periodische Aktivität und ihr Zusammenspiel eine Fülle unterschiedlichster, rhythmischer Bewegungsabläufe steuern und koordinieren (Grillner, 1975).

Im allgemeinen hängt die Erzeugung rhythmischer Aktivität in Nervenzellverbänden von den Membraneigenschaften der beteiligten Neuronen und der Art ihrer synaptischen Verbindungen ab. Es wurden bisher verschiedene Formen von CPGs entdeckt, deren Rhythmität auf einer Mischung von „netzwerkbasierten“ synaptischen Interaktionen und der Schrittmacher-Funktion bestimmter Neurone des Netzwerks beruht. Die in der Literatur bis auf die zelluläre Ebene beschriebenen Oszillatoren weisen komplexe „Schaltpläne“ auf, deren Funktion auf den intrinsischen, dynamischen Eigenschaften der neuronalen Elemente und ihren extrinsischen Verbindungen zu anderen Oszillatoren beruht. So beschrieben Cohen et al. (1992) die Koordination von Mehr-Gelenk-Bewegungen, wie sie bei der Lokomotion der Wirbeltiere auftritt, als Ausdruck einer, über mehrere Spinalsegmente *gekoppelten* Aktivität oszillatorischer Einheiten, die einzelne Anteile der rhythmischen Bewegung steuern.

### 1.2.4 Adaptation rhythmischer Bewegungen

Die Adaptation rhythmischer Lokomotionsbewegungen an sensorische Informationen ist kompliziert, da die kompensatorische Regulation einzelner Bewegungsphasen eine Veränderung des gesamten Bewegungsablaufs zur Folge hat. Wenn beispielsweise ein spitzer Kieselstein zwischen die rechte Ferse und den Schuh eines Spaziergängers gerät, so kommt es in der Standphase des linken Beins zu einer geringeren Extension des rechten Knies und einer Aufrechterhaltung der Flexion im rechten, oberen Sprunggelenk, obwohl der Kieselstein in dieser Phase keine sensorische Information erzeugt. Als Grundlage des beschriebenen Phänomens sind verschiedene Modelle neuronaler Verarbeitungsmechanismen denkbar. Möglich wäre eine sukzessive kurzfristige Erregungsausbreitung, die bei den Neuronen der betroffenen Bewegungsphase beginnt und zu den Nervenzellpopulationen des jeweils folgenden Bewegungsabschnitts weitergeleitet wird. Eine alternative Hypothese wäre, dass das afferente Signal längerfristige Adaptationen in all jenen Oszillatoren verursacht, die an der Gesamtbewegung beteiligt sind.

Studien zur Modulation biologischer Oszillatoren zeigten, dass die Grundlage der Anpassungsfähigkeit von CPGs auf verschiedenen Mechanismen beruht. Katz and Frost (1996) untersuchten in Rückenmarkspräparaten von *Tritonia* das für die Generierung von Schwimmbewegungen verantwortliche neuronale Netzwerk. Bei schwachem sensorischen Input zeigt das Netzwerk keine oszillatorische Aktivität; lediglich eine Beteiligung an reflektorischen Bewegungen (*withdrawal*) lässt sich feststellen. Dagegen führt eine stärkere elektrische Stimulation bei bestimmten Neuronen zur Ausschüttung von Serotonin, wodurch die synaptische Aktivität im gesamten Netzwerk zunimmt. Durch diesen serotonergen Stimulus wird die Oszillation des Netzwerks angestoßen, die einen fiktiven Schwimmrhythmus

erzeugt. Eine weitere Grundlage der Flexibilität von oszillatorischen Netzwerken besteht in deren Fähigkeit sich dynamisch zu rekonfigurieren, indem sie kontextabhängig einzelne Neuronen untereinander austauschen (*neuron switching*) oder zu größeren Einheiten fusionieren. Somit erhöht sich die Ökonomie des Nervensystems, da für ein bestimmtes Bewegungsrepertoire eine wesentlich kleinere Zahl von Neuronen benötigt wird (Weimann and Marder, 1994).

Neben diesen tierexperimentellen Studien stellt die computergestützte Modellierung neuraler Systeme eine Möglichkeit dar, ein tieferes Verständnis für den Aufbau und die Funktion dieser Systeme zu entwickeln. So entwickelte Kuo (2002) kürzlich ein Modell für die Adaptation biologischer Oszillatoren an externe Reize, das Feedback- und Feedforward-mechanismen in Form eines Hybrid-Regelkreises in sich vereint. Es ist anzunehmen, dass supraspinale Strukturen derartige, spinale Regelkreise modulieren, indem sie in Abhängigkeit von der sensorischen Information sowie auf dem Boden von „Erfahrung“ die Funktion einzelner oszillatorischer Einheiten verändern, sodass ein und derselbe Regelkreis wechselnde funktionelle Konfigurationen annehmen kann. Experimentelle Hinweise legen nahe, dass CPGs im Rahmen von kurz-, mittel- und langfristigen Adaptationsvorgängen dynamisch umstrukturiert werden, indem die Membraneigenschaften und synaptische Transmission der beteiligten Neuronen durch den Einfluß deszendierender und aufsteigender, neuromodulatorischer Projektionen verändert werden (Dietz, 2004). Die verschiedenen, in Abschnitt 1.3.2.1 und 1.3.2.2 erläuterten, experimentellen Hinweise sprechen für eine wichtige Rolle des Kleinhirns bei der Adaption und Koordination biologischer Oszillatoren.

### 1.2.5 Koordination der Atmung

Die periodische Atemtätigkeit der Wirbeltiere entsteht auf der Grundlage der rhythmischen Aktivität eines CPG, der aus rhythmusgenerierenden und -modulierenden Anteilen besteht. Dieses respiratorische Netzwerk erstreckt sich über den gesamten Hirnstamm und empfängt von übergeordneten, kortikalen und subkortikalen, sowie aus untergeordneten, spinalen Strukturen ständig Informationen, die im wechselnden Kontext motorischen Verhaltens zu Änderungen der Atemtätigkeit führen. Zahlreiche Studien belegen, dass dieses Netzwerk in der Lage ist, seine oszillatorische Aktivität an verschiedene Formen rhythmischer Bewegungen anzukoppeln, sodass zwischen Atmung und Bewegung Phasenbeziehungen im Sinne der absoluten oder relativen Koordination entstehen (siehe als Beispiel: McDermott et al., 2003). Für die Fragestellungen der vorliegenden Studie waren dabei besonders die Arbeiten von D. Viala und ihren Mitarbeitern wichtig (Übersicht in: Viala, 1997), die *in vivo* und *in vitro* anhand von Rückenmarkspräparaten der Katze und Ratte nachweisen konnten, dass die Aktivität des medullären Atemzentrums von lokomotorischen CPGs moduliert wird (siehe hierzu Abschnitt 1.3.1).

Die zahlreichen, aus mehreren Jahrzehnten Forschung stammenden Erkenntnisse über die Beteiligung des Kleinhirns an motorischen Lern- und Adaptationsvorgängen legen nahe, dem Cerebellum eine wichtige Bedeutung bei der Koordination der Atmung mit anderen motorischen Prozessen zu zuschreiben. Bisher haben sich allerdings wenige Autoren dezidiert mit dieser Frage auseinandergesetzt (siehe Abschnitt 1.3.2.2).

### 1.3 Regulation der Atmung

Die Atmung ist einen Sonderfall der Motorik. Sie läuft einerseits als kontinuierlicher motorischer Prozeß autonom, d.h. ohne willentliche Steuerung des Organismus ab und erfüllt so die vitalen Funktionen des Gasaustausches und der pH-Homöostase. Andererseits verdeutlichen zum Beispiel Sänger oder Blasmusiker, dass die Atmung in ihrem zeitlichen Ablauf und den umgesetzten Atemvolumina sehr präzise durch das Bewußtsein reguliert werden kann. Neben diesen autonomen und willkürmotorischen Funktionen der Atmung, gibt es zahlreiche Untersuchungen bei Mensch und Tier, die eine Koordination von Atem- und Laufmotorik belegen. Für verschiedene Arten von Vierbeinern wurde gezeigt, dass die Atmung aufgrund der mechanischen Anforderungen im Bereich des Thorax ein starkes 1:1-Kopplungsverhalten mit Laufbewegungen aufweist ([Bramble and Carrier, 1983](#)). Durch einen solchen gemeinsamen Rhythmus von Lokomotion und Respiration werden die für den Gasaustausch notwendigen Volumenänderungen mit den, auf den Thoraxraum wirkenden, mechanischen Kräften integriert, die aus der horizontalen Bewegung der viszerale Organe entstehen. Diese „viszerale Kolbenhypothese“ ([Bramble and Carrier, 1983](#)) bietet zwar ein Erklärungsmodell für die Koordination von Atmung und Lokomotion bei Vierbeinern, allerdings reicht sie nicht aus, um die harmonischen, über das 1:1-Muster hinausgehenden Koordinationsformen zu beschreiben, die bei aufrecht gehenden Zweibeinern oder fliegenden Vögeln auftreten (siehe beispielsweise [Funk et al., 1992a; 1993; 1992b](#)). Die Autoren betrachten mehrheitlich zentralnervöse Mechanismen als Grundlage der Interaktion von Atmung und anderen Formen der Motorik. Es gibt aber auch Forscher, die die Koordination von Respiration und Lokomotion vor allem auf mechanische Wechselwirkungen zurückführen ([Lee and Banzett, 1997](#)).

Der Mensch kann mit seinen Extremitäten eine Fülle unterschiedlichster Bewegungen erzeugen. Könnte man bei rhythmischen, sportlichen Bewegungen (z.B. Joggen, Schwimmen, Radfahren, Rudern) noch vermuten, dass die Koordination der Atmung auf eine höhere, metabolische Beanspruchung der Muskulatur zurückzuführen ist, so belegen Studien von [Waurick \(1972\)](#) und [Wilke et al. \(1975\)](#), dass die Atmung sogar an rhythmische Augen- oder Fingerbewegungen gekoppelt sein kann, die an sich kaum Anforderungen an den Stoffwechsel stellen. Die Koordination des Atemrhythmus an verschiedene Formen von Bewegungen scheint vielmehr auf zentralnervös bedingten Interaktionen sensomotorischer Funktionen zu beruhen. [Haas et al. \(1986\)](#) konnten zeigen, dass selbst das Hören von Musik unbewußt zu einer Kopplung der Atemtätigkeit an den wahrgenommenen, musikalischen Rhythmus führt.

Somit scheint die Atmung im Gesamtsystem „Motorik“ eine integrative Schnittstelle unterschiedlicher, motorischer Teilbereiche darzustellen. In verschiedenen Ansätzen wurde versucht, die funktionelle Verbindung zwischen Atemmotorik und verschiedenen, sensomotorischen Prozessen zu erklären. [Eldridge et al. \(1981\)](#) schlugen den Hypothalamus als gemeinsamen „Rhythmusgeber“ der Atmung und Lokomotion vor, während [Romaniuk et al. \(1994\)](#) den „Taktgeber“ eher in der Medulla oblongata vermuteten. Einige Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass die Kopplung von Atem- und Lokomotionsrhythmen nach Dezerebration und Paralysisierung von Wirbeltierpräparaten fortbesteht und schlugen daher einen

primär spinomedullären Kopplungsmechanismus vor (Überblick in: [Viala, 1997](#)), der durch sensorische, propriozeptive Zuflüsse aus der Peripherie unterstützt wird ([Palissès et al., 1988](#)). Wie in Abschnitt [1.3.2.2](#) beschrieben, vermuten einige Autoren eine Beteiligung des Cerebellums bei der Integration der Atemaktivität in das System der Gesamtmotorik ([Ebert et al., 1995; 2000; Ezure and Tanaka, 1997](#)). Vor dem Hintergrund dieser Hypothesen ist anzunehmen, dass die Kopplung von Atmung und Motorik in Wirbeltieren aus einem funktionsabhängigen Zusammenspiel unterschiedlicher zentralnervöser Mechanismen entsteht. Die dabei beteiligten, neuronalen Integrationsprozesse sind bisher wenig untersucht.

### 1.3.1 Spinale und medulläre Interaktion von Atmung und Lokomotion

Die Fähigkeit der Atmung zur Adaptation an eine Vielfalt unterschiedlicher, motorischer Programme führte eine Reihe von Arbeitsgruppen zur Frage nach den neuronalen Korrelaten dieses Phänomens. Um den Einfluss spinaler, motorischer Oszillatoren auf die respiratorische Rhythmogenese untersuchen zu können, benützten Viala und Mitarbeiter in einer Serie von Studien an verschiedenen Tiermodellen in vivo- und in vitro-Präparate der Medulla oblongata und des Rückenmarks.

[Corio et al. \(1993\)](#) stimulierten die mesenzephalale Lokomotionsregion (MLR) kurarisierten und dezerebrierter Hasen und fanden hierbei nur ein geringes Maß an Koordination zwischen der spontanen Atmung und der motorischen Aktivität. Bei zusätzlicher Gabe von MK 801, einem irreversiblen NMDA-Antagonisten, der die spinalen Lokomotionszentren aktiviert, beobachteten die Autoren jedoch ein starkes 1:1-, 2:1-, und 3:1-Kopplungsverhalten.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen zeigten [Dubayle and Viala \(1998\)](#), dass die spontane, zyklische Aktivität des medullären Atemgenerators (mAG) bei elektrischer Stimulation des cervicalen Rückenmarks neugeborener Ratten in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt innerhalb des Zyklus beeinflusst werden kann. Dieses, als *resetting* bezeichnete Phänomen bestand in einer Verlängerung der medullären Periodendauer bei Applikation des Reizes in den ersten zwei Dritteln des Zyklus, und in einer Verkürzung bei Stimulation im letzten Drittel der medullären Periode. Die Autoren waren in der Lage mit repetitiven Stimulationen im Bereich der spontanen mAG-Entladungsfrequenz eine 1:1-Phasenkopplung (*entrainment*) zwischen Reiz- und Reaktionssignal zu generieren. Bei Stimulationsfrequenzen mit harmonischen Vielfachen der mAG-Grundfrequenz entstanden entsprechende 2:1-, 3:1- und 4:1-Kopplungsmuster.

[Morin and Viala \(2002\)](#) untersuchten in einer ähnlichen Versuchsanordnung den Einfluss sensorischer Informationen auf die respiratorische Rhythmogenese. Die Autoren fanden, dass bei rhythmischer Stimulation propriozeptiver, lumbaler Afferenzen ein starkes 1:1-Kopplungsmuster resultierte, während eine pharmakologische Aktivierung lokomotorischer Netzwerke im selben Rückenmarksabschnitt nur zu einer unspezifischen Steigerung der respiratorischen Entladungsfrequenz führte. Die Beteiligung propriozeptiver Informationsverarbeitung an der Entstehung zentralnervöser Koordination wurde auch von anderen Autoren betont (siehe [Palissès et al., 1988](#)).

[Ezure and Tanaka \(1997\)](#) studierten ebenfalls an in vivo-Hirnstammpräparaten von Katzen



den Effekt „fiktiver Lokomotion“ auf die Neurone der *Formatio reticularis lateralis* (FRL), indem sie die MLR elektrischen Reizungen aussetzten. Die FRL liegt im kaudalen Teil der *Medulla oblongata*, in unmittelbarer Nachbarschaft zum respiratorischen Netzwerk der ventralen respiratorischen Gruppe (VRG). Als wichtige Schaltstelle innerhalb des *Tractus spino-reticulo-cerebellaris*, ist sie Ausgangspunkt zahlreicher Moosfasern, die sie mit der Kleinhirnrinde verbinden, und empfängt Afferenzen aus verschiedenen spinalen und supraspinalen, motorischen Regionen des ZNS. Die Studie konnte zeigen, dass einige Neurone der FRL inspiratorische oder expiratorische Entladungsrhythmen aufwiesen, die in der VRG generiert wurden. Bei über der Hälfte dieser Neurone konnten gleichzeitig auftretende Lokomotionsrhythmen beobachtet werden. Eine Stimulation der weißen Substanz des *Pedunculus cerebelli inferior* führte bei der Mehrzahl der untersuchten Neurone zu einer starken, antidromen Aktivierung und bestätigte so den gleichzeitigen Zufluss respiratorischer und lokomotorischer Informationen zum Cerebellum. Die Autoren vermuteten auf der Grundlage dieser Befunde eine funktionelle Beteiligung des Kleinhirns bei der Anpassung der Atmung an gleichzeitig ablaufende motorische Prozesse.

Als problematisch an den geschilderten tierexperimentellen Studien erwies sich einerseits die Übertragbarkeit der aus *in vitro*-Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse auf die Interaktion von Atmung und Lokomotion im intakten Tier und andererseits die Übertragung der Befunde auf die menschliche Physiologie. Nichts desto trotz konnten diese Untersuchungen im Tiermodell die engen neuronalen Verbindungen zwischen spinalen und medullären Atem- und Lokomotionszentren belegen. Die beschriebenen Untersuchungen zeigten, dass diese Strukturen ohne Einfluß kortikaler Zentren in der Lage waren, ihre Aktivität im Sinne einer Koordination aufeinander abzustimmen.

### 1.3.2 Das Kleinhirn und die Atmung

Nach Jahrzehnten der Forschung werden die Mechanismen, mit denen sich das Kleinhirn an motorischen Adaptations- und Lernvorgängen beteiligt, immer noch kontrovers diskutiert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll an dieser Stelle ein Überblick über die Beteiligung des Cerebellums an der Adaptation der posturalen Motorik, dem motorischen Lernen und der Regulation der Atmung gegeben werden.

Aus einer Reihe von Studien geht als wichtigste Aufgabe des Kleinhirns die integrative Verarbeitung von Intentionen interner, motorischer Programmen und ihren realen, über die sensorischen Organe rückgekoppelten Effekten hervor. Durch diese Integration ist das Kleinhirn in der Lage, die Aktivität der kortikalen und medullären Motorregionen während der Bewegungsausführung aufeinander abzustimmen. Der Aufbau und die Verbindungen des Kleinhirns mit anderen Hirnregionen entsprechen hierbei seiner Funktion: Durch die gleichzeitige Verarbeitung kortikaler Feedforward-Informationen, die die Ziele und die Parameter einer Bewegung kodieren, als auch sensorischer Feedback-Informationen aus dem propriozeptiven, dem vestibulären, dem visuellen und auditorischen System ermöglicht das Cerebellum die Umsetzung motorischer Programme in störungsarme, reale Bewegungsfolgen.

### 1.3.2.1 Beteiligung des Kleinhirns an motorischen Adaptations- und Lernprozessen

Nashner (1976) untersuchte mit der von ihm entwickelten dynamischen Plattform die Adaptation der Amplituden posturaler Reaktionen bei sich ändernden Plattformbewegungen. Bei gesunden Probanden konnte er eine rasche Anpassung der Reaktionsamplituden beobachten, während Patienten mit cerebellären Erkrankungen hierzu nicht in der Lage waren. Zudem zeigten sich bei den Reaktionen der Patientengruppe im Mittel eine Verlängerung der Latenzen bis zum Einsetzen der Reaktion, sowie, ähnlich wie in den Untersuchungen von Hore and Flament (1986), eine gestörte zeitliche Abstimmung antagonistischer Muskelgruppen. Horak and Diener (1994) griffen die posturografische Methode Nashners auf und untersuchten ebenfalls die Adaptationsfähigkeit der Standmotorik von gesunden Probanden und Patienten mit Kleinhirnläsionen. Sie erkannten, dass dem Kleinhirn bei der Adaptation von posturalen Reaktionen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Die Etablierung antizipatorischer Reaktionen auf translatorische Auslenkungen des Körpergleichgewichts unterschied sich bei unerwarteter Auslenkungsamplitude nicht zwischen den Kontrollen und den cerebellären Patienten. Dagegen konnten die gesunden Probanden ihre posturalen Reaktionen auf eine repetitive Stimulation mit konstanter Translationsamplitude optimieren, während die Patienten hierzu nicht in der Lage waren. Der Ansatz, die posturalen Reaktionen nach erwarteten und unerwarteten, motorischen Störungen bei gesunden und cerebellären Probanden zu vergleichen, war ein wichtiger Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit.

Ein weiteres Beispiel für die Beteiligung des Kleinhirns an der Adaptation motorischer Aktivitäten sind die Versuche von Martin et al. (1996a;b), die die Anpassungsfähigkeit der Koordination von visueller Information und zielmotorischer Aktivität bei gesunden und cerebellären Probanden untersuchten: Nach einer Gewöhnungsphase, in der die Versuchspersonen Prismengläser trugen, wurden sie instruiert, Dart-Pfeile auf ein Ziel zu werfen. Bei den initialen Würfeln kam es in Abhängigkeit von der Prismenstärke zu einer seitlichen Abweichung der Pfeiltrajektorien, die durch eine zunehmende Adaptation des Winkels zwischen Blick- und Wurfrichtung nach mehreren Wurfwiederholungen verschwand, sodass das Ziel wieder getroffen wurde. Im Vergleich dazu waren Patienten mit Schädigungen des Kleinhirns und/oder der unteren Olive nicht in der Lage, sich an die Bedingungen der Prismengläser zu adaptieren.

### 1.3.2.2 Die Bedeutung des Kleinhirns bei der Regulation der Atemmotorik

Wie in den vorherigen Abschnitten dargelegt, wurde durch eine umfangreiche Zahl an Studien eine essentielle Beteiligung des Kleinhirns an der Adaptation posturaler Reaktionen nachgewiesen. In einer anderen Reihe von Arbeiten wurde die Atemmotorik als Teil der posturalen Regulationssystems beschrieben. Leivers and Road (1991) zeigten, dass es während der Aufrichtung aus der vierbeinigen Haltung in den zweibeinigen Stand zu einer Verkürzung des Zwerchfells kommt, die zu einer stärkeren, muskulären Aktivierung der Bauchmuskulatur führt. Beim Menschen bewirkt diese Tonuserhöhung der abdominalen Muskulatur neben den respiratorischen und kardiovaskulären Effekten eine Stabilisie-

rung des Rumpfes (Grillner et al., 1978). Die zentralnervöse Grundlage dieses Anpassungsvorgangs besteht in einem polysynaptischen, sogenannten *vestibulo-respiratorischen Reflex* (Rossiter et al., 1996; Rossiter and Yates, 1996). Dieser Reflex leitet afferente Informationen über Änderungen der Position des Kopfes nach Verschaltung in den Nuclei vestibulares an die mediale, magnozelluläre *Formatio reticularis* weiter. Die dortigen Neuronen projizieren auf die entsprechenden Motoneurone der Rumpfmuskulatur und der Muskulatur der oberen Atemwege. Cotter et al. (2001) untersuchten den vestibulo-respiratorischen Reflex vor und nach Läsion der vestibulären Kerngebiete und stellten fest, dass der Reflex temporär ausfiel, sich aber einige Zeit nach der Läsion erholte. Aufgrund der Tonuszunahme der Abdominalmuskulatur nach Läsion schlossen die Autoren, dass der kontinuierliche, vestibuläre Input in die medialen retikulären Kerngebiete einen inhibitorischen Einfluss auf die Atemmuskulatur entfaltet. Aufgrund der wichtigen Rolle des Vestibulocerebellums bei der Adaptation des vestibulo-okulären Reflexes erschien es manchen Autoren (Cotter et al., 2001; Paton et al., 1991) plausibel, eine ähnliche, plastische Funktion des Kleinhirns bei den vestibulo-respiratorischen Reflexen anzunehmen.

In einer Reihe von an Katzen und Kaninchen durchgeführten Studien zeigten Bradley et al. (1990a;b), dass das Vestibulocerebellum an der Regulation autonomer Funktionen, wie der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems beteiligt ist. Sie beobachteten einerseits, dass die Entladungsaktivität von Purkinje-Zellen im Bereich der Uvula (Sublobuli IXa, b und c) durch Veränderung der Kopfposition und dadurch ausgelöste Stimulation des Vestibularorgans moduliert wurde. Andererseits führte die direkte, elektrische Stimulation dieser kortikalen Regionen zu einer Reihe autonomer Reaktionen im Bereich des respiratorischen und kardiovaskulären Systems. Es traten kurze apnoeische und bradykarde Phasen auf, die von einer Vasodilatation begleitet wurden.

Bassal and Bianchi (1982) waren die ersten Autoren, die berichteten, dass die elektrische Stimulation des rostralen Nucleus fastigii (rNF) von Katzen zu Veränderungen des Atemrhythmus führte. Der Effekt der Stimulation bestand in einem frühzeitigen Einsetzen oder einer Terminierung der Inspiration. Williams et al. (1989) untersuchten ebenfalls in elektrischen Stimulationsversuchen die Rolle des rNF bei der Steuerung autonomer Funktionen. Sie fanden, dass eine Stimulation niedriger Frequenz zu einer Beschleunigung des Atemrhythmus führte. Bei 50% der Reizpositionen kam es mit steigender Reizfrequenz zu einer biphasischen Reaktion, die in einer initialen Apnoe und nachfolgenden beschleunigten Atmung bestand. An den anderen Stellen führte die Erhöhung der Reizfrequenz zu einer weiteren Akzeleration des Atemrhythmus, mit kürzer Inspirationsdauer und einer Erhöhung des mittleren, inspiratorischen Flusses. Zudem zeigten die Autoren, dass eine kurze Stimulation je nach betroffener Atemphase einen Phasenwechsel von Inspiration zur Expiration, oder umgekehrt induzierte. Als Ergänzung der tierexperimentellen Ergebnisse existiert von Hirano et al. (1993) ein publizierter Fallbericht, der bei einem neurochirurgischen Eingriff am Menschen die Zunahme der Atemfrequenz bei elektrischer Stimulation in der Nähe des Nucl. fastigii beschreibt. Gleichzeitig scheint der rNF auch Neurone zu enthalten, die einen hemmenden Einfluss auf die Atmung durch Verlängerung der Expiration ausüben (Xu and Frazier, 2000). Obwohl der exzitatorische Einfluss des rNF verschiedentlich gezeigt wurde, konnte bei intakter Kleinhirnrinde keine Veränderung des eupnoeischen Atemverhaltens

beobachtet werden. Es existieren experimentelle Hinweise, dass die Purkinje-Zellen des anterioren Kleinhirnwurms über inhibitorische Projektionen die Neurone des rNF hemmen, wodurch dessen exzitatorischer Einfluß maskiert wird (Überblick in: [Xu and Frazier, 2002](#)). So führt eine Stimulation dieser Kleinhirnregion bei verschiedenen Tierpräparaten zu einer Reduktion der Atemfrequenz ([Bradley et al., 1990b](#)), während eine kortikale Degeneration, Inaktivierung oder Ablation den gegenteiligen Effekt bewirkt ([Xu et al., 1998](#)). Der Nucl. fastigii weist synaptische Verbindungen mit verschiedenen medullären Kerngebieten auf, die an der Rhythmogenese und Regulation der Atmung beteiligt sind ([Andrežik et al., 1984](#); [Homma et al., 1995](#)). Hierzu gehören die pontine, ventrale und dorsale respiratorische Gruppe, sowie der gigantozelluläre Teil der medialen Formation reticularis.

Auf der Grundlage der bisherigen Befunde wurde von [Yates et al. \(2002\)](#) die Hypothese aufgestellt, dass das Vestibulocerebellum vorwiegend an der Adaption der Atmung im Rahmen von vestibulären Reflexen beteiligt ist, während das Spinocerebellum die Atemtätigkeit im Verbund mit den übrigen posturalen Reaktionen reguliert.

### 1.3.3 Der Einfluss des Kortex auf die Rhythmogenese der Atmung

Im Jahre 1936 stimulierte O. Förster bei neurochirurgischen Eingriffen unter Lokalanästhesie verschiedene Areale des primär-motorischen Kortex. Bei Stimulationen von Regionen in enger Nachbarschaft zur kortikalen Repräsentation des Thorax beobachtete er Schluckaufbewegungen, die auf eine direkte kortikospinale Innervation des Zwerchfells hinwiesen ([Förster, 1936](#)). Ähnliche Ergebnisse erzielten [Gandevia and Rothwell \(1987\)](#) bei der transkraniellen elektrischen Reizung, oder [Maskill et al. \(1991\)](#) bei der transkraniellen Magnetstimulation der entsprechenden Hirnrindenregion, die in beiden Fällen eine Kontraktion des kontralateralen Zwerchfells zur Folge hatte.

Im Rahmen dieser Befunde untersuchten einige Autoren mit Hilfe funktioneller bildgebender Verfahren die Aktivierung der Hirnrinde und subkortikaler Strukturen des Menschen im Rahmen definierter, willkürmotorischer Atemtätigkeit. Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) beschrieben [Colebatch et al. \(1991\)](#) Areale des primär-motorischen Cortex, die bei willkürlicher Inspiration aktiviert wurden, und die im Bereich jener Areae lagen, wo Förster eine maximale Kontraktion des Zwerchfells ausgelöst hatte. Hierbei zeigte sich zudem eine Beteiligung des rechten prä-motorischen Cortex, des supplementär-motorischen Areals (SMA) und des Cerebellums. Wie bereits von [Penfield and Rasmussen \(1950\)](#) gezeigt, kommt es bei elektrischer Stimulation dieser Regionen im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe zu Vokalisationen oder zur Unterdrückung der Sprachproduktion (*speech arrest*).

Als wichtiger Bestandteil menschlichen Verhaltens findet die bewußte oder unbewußte Steuerung der Atemmotorik parallel zur autonom-vegetativen Funktion der Atmung statt. [Corfield et al. \(1999\)](#) beobachteten, dass die Genauigkeit der willkürmotorischer Atmung durch eine metabolisch bedingte Zunahme der Atemtätigkeit beeinträchtigt wird. Bisher ist nicht klar, wie die Integration dieser beiden unterschiedlichen Aufgaben der Atmung auf neuronaler Ebene organisiert ist. Aufgrund klinischer Beobachtungen (siehe unten) vermuten einige Autoren, dass die willkürmotorische Respiration über den „direkten“ Trac-

tus corticospinalis übertragen wird. Die unbewußte Atemregulation würde dagegen über einen „indirekten“, polysynaptischen Weg vermittelt, der die medullären Atemzentren mit einschließt. Untersuchungen an der Katze bestätigten synaptische Verbindungen zwischen dem kortikospinalen Bahnsystem und den pontomedullären Atemzentren (Orem, 1988; Orem and Nettick, 1986). Ähnliche Befunde wurden von McKay et al. (2003) mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) am Menschen erhoben. Bei willkürlicher Hyperpnoe fanden sich einerseits signifikante Aktivierungen bilateral in der SMA und dem primär- und prä-motorischen Cortices, andererseits auch in den Basalganglien, dem Kleinhirn und erstmalig in der Medulla oblongata.

Zwei Krankheitsbilder verdeutlichen die Interaktion von kortikalen und medullären Strukturen bei der Regulation der Atmung. Beim *locked-in*-Syndrom kommt es zu einer Läsion der kortikospinalen Bahnen im Bereich der Pons oder des Mesenzephalons, sodass mit Ausnahme der Okulomotorik eine komplette Paralyse der Muskulatur resultiert. Dabei bleibt die Sensorik intakt. Solche Patienten zeigen, anders als Gesunde, eine äußerst regelmäßige, „metronomhafte“ Atmung, die sich zwar willkürmotorisch nicht beeinflussen läßt, die aber aber aufgrund intakter, limbischer Bahnsysteme von Änderungen des Gefühlszustandes moduliert werden kann. Beim *Undine-Fluch-Syndrom* (Lahuerta et al., 1992) kommt es dagegen zu einer schweren Störung oder Zerstörung des medullären Atemgenerators infolge von Infektion, Trauma, Tumor oder kongenitaler Verursachung. Die Patienten zeichnen sich im wachen Zustand durch einen scheinbar normalen Atemrhythmus aus. Sie können auf Kommando ein- oder ausatmen. Im Schlaf ist jedoch die normalerweise vom Hirnstamm automatisch generierte Atmung insuffizient oder fällt komplett aus. Offensichtlich übernimmt der Kortex in diesem Fall auf bisher nicht geklärte Weise die Funktion des medullären Atemzentrums.

## 1.4 Fragestellungen

Wie in der Studie von Horak and Diener (1994) wurden in der vorliegenden Arbeit durch eine dynamische Plattform unerwartete und erwartete, von extern zugeführte Störungen des Körpergleichgewichts benützt, um mögliche Zusammenhänge zwischen den standmotorischen Reaktionen und der Atemtätigkeit zu untersuchen. Derartige reziproke Zusammenhänge wurden als verschiedene Formen der **Adaptation** von Atmung und willkürlichen Bewegungsformen von Ebert et al. (2000) und Raßler et al. (2000) bereits beschrieben.

Im ersten Versuchsansatz, der *Perturbation* wurde an gesunden Probanden geprüft, ob unerwartete, plattforminduzierte Störungen des Körpergleichgewichts in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Störung innerhalb des Atemzyklus zu Veränderungen in der Dauer und Stabilität der nachfolgenden Atemphasen führen. Es wurde außerdem untersucht, ob atemphasenabhängige Perturbationen in Form kurzer Plattformkippen möglicherweise die auslösten, standmotorischen Reaktionen in ihren Latenz- und Amplitudenwerten modifizieren.

Im zweiten Versuchsparadigma, der *Koordination* wurde an gesunden Versuchspersonen geprüft, in wie weit kontinuierlich-periodische, und damit erwartete motorische Störungen, eine Koordination zwischen der Atmung und den rhythmischen, posturalen Reaktionen hervorrufen. Diese Untersuchung benützte sinusförmige Plattformschwingungen als Stimulationsform. Vor dem Hintergrund der Studien von Ebert et al. wurden die Frequenzen dieser Plattformbewegungen in einen Bereich gelegt, der durch die Atemruhefrequenz der Probanden vorgegeben war.

Wiederholt wurde von Autoren dem Kleinhirn eine wichtige Bedeutung bei der zeitlichen Strukturierung, Feinabstimmung und Koordination motorischer Abläufe zugesprochen. Ebert et al. (1995; 2000) konnten zeigen, dass es bei Patienten mit cerebellären Erkrankungen, die metronominduzierte Willkürbewegungen ausführen, zu „ataktischen“ Atemmustern kommt, welche durch eine Störung der respiratorischen Periodizität charakterisiert sind.

Durch den Vergleich einer Gruppe von acht Patienten mit degenerativen Kleinhirnatrophien und einem gesunden, alters- und geschlechtsgematchten Kontrollkollektiv wurde in beiden Versuchsparadigmen geprüft, ob das Cerebellum an der Adaptation von Atmung **und** Standmotorik beteiligt ist. Zusätzlich wurde erwartet, dass die Auswertung der zu Beginn aufgezeichneten Ruheatmung Hinweise auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Regulation der Atmung unter Ruhebedingungen liefert.

## 2 Methoden

### 2.1 Probanden

Die Studie zur Adaptation von Atmung und posturaler Motorik an erwartete und unerwartete motorische Störungen wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität unter der Projektnummer 310/00 zum 1.2.2001 genehmigt. Die Probanden wurden ausführlich über den Zweck der Untersuchung, den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den Experimenten.

Für die Studienkollektive der gesunden Probanden wurden nur Personen rekrutiert, die eine von neurologischen und/oder orthopädischen Grunderkrankungen freie Vorgeschichte hatten. In die Gruppe der cerebellären Patienten wurden nur Personen mit degenerativen Kleinhirnatrophien (siehe unten) eingeschlossen.

Pilotstudie					
ID	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	BMI
p01	m	24,7	70	183	20,9
p02	m	23,5	75	179	23,4
p03	m	48,9	88	182	26,6
p04	m	23,5	83	190	23,0
p05	w	48,2	50	163	18,8
p06	w	24,8	65	169	22,8
p07	w	21,7	63	168	22,3
p08	m	23,5	83	190	23,0
<b>mittelw.</b>		<b>29,8</b>	<b>72,1</b>	<b>178,0</b>	<b>22,6</b>
<b>stabw.</b>		<b>11,6</b>	<b>12,7</b>	<b>10,3</b>	<b>2,2</b>

**Tabelle 1:** Die Tabelle enthält die Daten „Geschlecht“, „Alter“, „Gewicht“, „Größe“ und „Body-Mass-Index“ der Probanden, die in die Pilotstudie eingeschlossen worden waren.

Die Untersuchung begann mit einer Pilotstudie, die 8 gesunde Probanden ( $29,8 \pm 11,6$  Jahre; m:w = 5:3) umfasste (Tab. 1). In die anschließende Studie wurden für die Koordinations- und Perturbationsexperimente insgesamt 40 Personen eingeschlossen<sup>1</sup> (Tab. 2), die sich auf drei Gruppen verteilten. Die **erste Gruppe** (CTRL1) umfasste junge und gesunde Probanden. Für die Perturbation bestand CTRL1 aus 19 ( $27,5 \pm 7,9$  Jahre; m:w = 9:10), für die Koordination aus 18 ( $27,2 \pm 8,2$ ; m:w = 7:11) Versuchspersonen. Die **zweite Gruppe** (CBL) beinhaltete 8 Patienten ( $48,5 \pm 8,1$ ; m:w = 6:2) mit verschiedenen Typen cerebellärer Atrophien: Drei Patienten hatten die gesicherte Diagnose einer spinocerebellärer Atrophie Typ 6 (SCA 6), vier litten an einer idiopathischen cerebellären Atrophie (IDCA) und bei einem war die Diagnose einer alkoholtoxischen cerebellären Atrophie festgestellt worden. Vor Durchführung des Experiments wurde jeder Patient klinisch-neurologisch untersucht und die Schwere der Symptome mit einer standardisierten Ataxie-Skala (*International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)*) bewertet (Tab. 3). Abgeschlossen wurde die Studie mit einer **dritten Gruppe** von acht gesunden Probanden (CTRL2), die in Alter

<sup>1</sup>Einige Personen wurden mit beiden Versuchsparadigmata untersucht

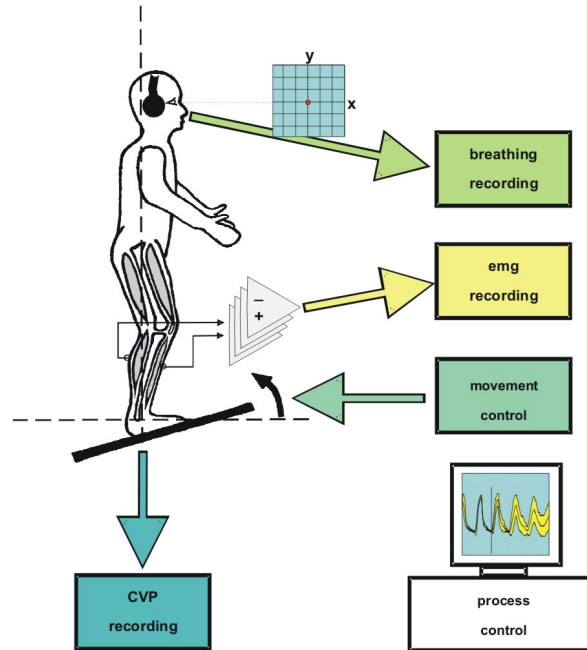


Abbildung 1: Versuchsaufbau

( $48,5 \pm 8,1$ ) und Geschlecht (m:w = 6:2) der CBL-Gruppe entsprach.

## 2.2 Stimulation

Die in unserer Studie zur Anwendung gekommene Reizapparatur bestand aus einer dynamischen Plattform, die über einen PC (Pentium Pro 100 MHz) mittels einer für diesen Zweck entwickelten Software angesteuert wurde.

Im *Perturbationsparadigma* bestand die applizierte Reizform aus einer **unerwarteten**, rampenförmigen Kippung der Plattform, die bei einer horizontalen Ausgangsposition von  $0^\circ$  begann und mit einer Winkelgeschwindigkeit von  $50^\circ/\text{s}$  nach oben (*toes up*) zu einer maximalen Auslenkung von  $5^\circ$  und wieder zurück (*toes down*) führte. Der Beginn der Rampenbewegung folgte dem Inspirationsbeginn des Probanden (*trigger*) mit einem vom Experimentator einstellbaren Verzögerungsintervall (siehe Abschnitt 2.4).

Beim *Koordinationsparadigma* wurde die dynamische Plattform mit einem **erwarteten**, kontinuierlich-sinusförmigem Schwingungsverhalten programmiert. Die Sinusschwingung bewirkte wie in der Perturbation eine Rotation in der Achse des oberen Sprunggelenks. Sie erreichte ausgehend von einer horizontalen Position von  $0^\circ$  eine Maximalamplitude von  $5^\circ$ . Die Frequenz der Plattformschwingung ( $f_{\text{stim}}$ ) wurde in Abhängigkeit von der Atemruhefrequenz ( $f_{\text{rest}}$ ) des Probanden eingestellt und variierte innerhalb einer Messsituation (siehe Abschnitt 2.4).



**Tabelle 2:** Die Tabelle enthält die Daten „Alter“, „Gewicht“, „Größe“ und „Body-Mass-Index“ der 40 Studienprobanden, geordnet nach Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Versuchsparadigma.

**Tabelle 2:** Die Tabelle enthält die Daten „Alter“, „Gewicht“, „Größe“ und „Body-Mass-Index“ der 40 Studienprobanden, geordnet nach Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Versuchsparadigma.

CBL: Diagnose und klinischer Schweregrad nach ICARS								
ID	Geschlecht	Alter	Diagnose	Stand und Gang	kin. unt. Ext.	kin. ob. Ext.	Okkulo. & Sprache	Summe
cb01	m	49,9	IDCA	8,5	3	3	4	18,5
cb02	m	62,0	SCA 6	7,5	7	4,5	7	26
cb03	m	47,5	SCA 6	8	5	6	0	19
cb04	m	47,5	IDCA	11	2	4,5	6	23,5
cb05	m	40,6	Alk.-tox. cereb. Atrophie	20	10	22	9,5	61,5
cb06	m	53,0	IDCA	11,5	2	16	8	37,5
cb07	w	35,1	IDCA	9	6	14,5	6,5	36
cb08	w	52,0	SCA 6	14	3	14	7,5	38,5
mittelw.				11,19	4,75	10,56	6,06	32,56
stabw.				4,17	2,82	6,96	2,92	14,22

**Tabelle 3:** Diagnosen der cerebellären Patienten und klinischer Schweregrad der Erkrankungen nach der *International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)*. Mit Hilfe des ICARS wird die Ataxie in den motorischen Funktionsbereichen „Stand und Gang“, „kinetische Funktionen der unteren und oberen Extremität“, sowie „Okkulomotorik und Sprache“ bewertet.

### 2.3 Datenerfassung

Es wurden drei Arten von Signalen während des Versuchs aufgezeichnet, die nach verschiedenen, signalspezifischen Vorverarbeitungsschritten über einen 12 Bit-A/D-Konverter (Microlink, WES, Deutschland) auf der Festplatte des Messcomputers gespeichert zu wurden. Das Messsystems umfasste für beide untersuchten Fragestellungen acht Kanäle, die folgendermaßen besetzt waren:

1. Atmungssignal
2. Ist-Wert der Plattformposition
3. vertikale Projektion des Körperschwerpunktes in x-Richtung
4. vertikale Projektion des Körperschwerpunktes in y-Richtung
5. EMG-Aktivität des rechten m. tibialis anterior
6. EMG-Aktivität des linken m. tibialis anterior
7. EMG-Aktivität des rechten m. gastrocnemius
8. EMG-Aktivität des linken m. gastrocnemius

**Atmungssignal:** Die Atemtätigkeit der Versuchsperson wurde mit einem plastikummantelten Thermistor registriert, der in das rechte Vestibulum nasi eingeführt wurde. Die vom Thermistor kontinuierlich registrierte Einatmungs- und Ausatemungstemperatur wurde nach Tiefpaß-Filterung mit  $\tau = 0,010s \Rightarrow 100Hz$  und Digitalisierung (siehe unten) zur späteren Offline-Analyse gespeichert.

**EMG:** Die Aktivität der Mm. tibiales und Mm. gastrocnemii wurde über Oberflächenelektroden (H66, ARBO Medizin Technologie, Braunschweig, Deutschland) von der zuvor rasierten und mit Isopropylalkohol (75%) entfetteten Haut abgeleitet. Zur Standardisierung wurden die Elektroden bei allen Probanden nach einem gleichbleibenden Schema angebracht. Die Probanden wurden an beiden Sprunggelenken zur Minimierung von Störeinflüssen über angefeuchtete Erdungsmanschetten mit dem Nullpotential des Reiz-Aufnahme-Systems verbunden. Die während des Experiments gewonnenen EMG-Signale wurden in EMG-Filter-Vorverstärker eingespeist und um den Faktor 1000 verstärkt. Anschließend wurden sie mit ( $100 \text{ Hz} \leq f \leq 2 \text{ kHz}$ ) bandpassgefiltert, doppelweggleichgerichtet, tiefpassgefiltert ( $f \leq 20 \text{ Hz}$ ) sowie in Abhängigkeit von der Signalgröße nochmals um den Faktor 5 bis 50 verstärkt. Nach dieser Aufbereitung wurden die Daten für einen Zeitraum von 32,8 s bei der Koordination und 16,4 s bei der Perturbation) über einen 12 bit A/D-Wandler (WES, Microlink 1000) bei 1 kHz pro Kanal digitalisiert und auf der Festplatte des Messcomputers abgespeichert.

**CVP:** Über ein Kraftmesssystem, das in die Plattform integriert war, wurde laufend der Körperschwerpunkt in der frontalen und der sagittalen Projektionsebene  $F(x, y)$  registriert. In der Offline-Auswertung wurden die beiden Kraftsignale in den kraftunabhängigen *center of vertical pressure* (CVP) umgewandelt.

## 2.4 Versuchsdurchführung

Während der Messabschnitte des Versuchs standen die Probanden mit beiden Beinen auf der Plattform. Die verrechneten Kraftsignale (Abschnitt 2.3, CVP) wurden dem Probanden über ein auf Augenhöhe angebrachtes Oszilloskop als punktförmiges Signal rückgekoppelt. Die Versuchsperson wurde vor Beginn des Experiments so auf der Plattform positioniert, dass die XY-Projektion des Körperschwerpunktes in Ruhe genau in der Mitte des Bildschirms lag. Die Position der Füße wurde auf der Bodenplatte markiert, damit der Proband nach einer Unterbrechung des Versuchs wieder dieselbe Ausgangsposition einnehmen konnte. Der Proband wurde gebeten, seinen Körperschwerpunkt bei plattforminduzierten Störungen innerhalb vorgegebener Grenzen zu halten (Abb. 1).

Für die *Perturbation* und *Koordination* wurde zu Beginn des Experiments eine fünfminütige Ruhemessung durchgeführt, bei der die Versuchsperson ruhig auf der Plattform stand (Abb. 2, A). Dabei wurde die Atemruheaktivität aufgezeichnet und die mittlere Dauer des inspiratorischen Atemzyklus  $\bar{T}_{rest}(I + E)$  berechnet, der sich aus Inspiration  $I$  und nachfolgender Expiration  $E$  zusammensetzte (Abb. 4). Der Proband wurde über die Bedeutung der eigenen Atmung für die Durchführung der Messungen nicht informiert.

**Perturbation:** Abbildung 2, B zeigt den Versuchsablauf bei unerwarteter Plattformkipfung. Die rampenförmige Plattformbewegung erfolgte nach Ablauf einer gewissen Verzögerungszeit (*delay*), deren Beginn durch den Zeitpunkt der Inspiration festgelegt wurde.  $T_{delay}$  wurde für jeden Probanden auf der Grundlage des individuellen  $\bar{T}_{rest}(I + E)$  definiert.  $\bar{T}_{rest}(I + E)$  wurde in 10%-Abschnitte, im folgenden als **Perturbationsklassen**

(*pc*) bezeichnet, aufgeteilt und  $T_{delay}$  schrittweise so erhöht, dass die Stimulation jeden dieser Abschnitte durchlief<sup>2</sup>. Jede Messung innerhalb einer Perturbationsklasse bestand aus einer Prästimulations- (4 s) und Poststimulationsphase (12 s). Es wurden insgesamt 15 bis 20 Einzelmessungen pro *pc* durchgeführt. Zur Vermeidung einer Prädiktion wurde die Perturbation nach randomisierten Intervallen (0 bis 10 s) zur Triggerung freigegeben. Bei einigen wenigen Probanden, die eine langsame Atemruhefrequenz aufwiesen ( $f_{rest} < 0,25$  Hz) wurde die Dauer der Einzelmessungen auf 22 Sekunden verlängert, um eine ausreichend lange Prä- und Postperturbationsphase aufzeichnen zu können<sup>3</sup>. Insgesamt betrug die Aufnahme pro *pc* zwischen 6 bis 8 Minuten. Die gesamte Versuchsdauer beanspruchte 60 bis 80 Minuten.

**Koordination:** In Analogie zur *Perturbation* wurde die Ruhefrequenz des inspiratorischen Atemzyklus  $f_{rest} = 1/\overline{T_{rest}}(I + E)$  als Berechnungsgrundlage für die Frequenz der sinusförmigen Plattformbewegung genommen. Diese Stimulationsfrequenz  $f_{stim}$  wurde in 8 bis 10 Versuchsblöcken eines Experiments von Block zu Block variiert. Für den ersten Versuchsblock wurde eine Frequenz ( $f_{rest}^\#$ ) gewählt, die etwas höher lag als  $f_{rest}$  (Abb. 2, C). Ausgehend von dieser ersten Reizung wurden für die weiteren Versuchsabschnitte  $f_{stim}$  innerhalb eines definierten Frequenzbereichs  $f$  appliziert:

$$\frac{1}{3} \cdot f_{rest}^\# \leq f \leq 3 \cdot f_{rest}^\# = f_a \leq f \leq f_b \implies f_a \leq f_{stim} \leq f_b$$

Die  $f_{stim}$  des zweiten und dritten Versuchsabschnitts entsprachen immer der maximalen ( $f_a$ ) und minimalen ( $f_b$ ) Frequenzen dieses Frequenzbereichs. In den folgenden Versuchsabschnitten näherte sich  $f_{stim}$  dann wieder der ersten Reizfrequenz  $f_{rest}^\#$  an. Abbildung 2, C veranschaulicht den Versuchsablauf in dieser Fragestellung. Die innerhalb eines Versuchsblock kontinuierlich erfaßten Daten wurden in 15 Einzelmessungen zu 32 Sekunden aufgeteilt, wodurch ein Versuchsabschnitt 8 Minuten dauerte. Insgesamt betrug die reine Versuchszeit des Koordinationsparadigmas 64 bis 80 Minuten.

## 2.5 Datenanalyse

Die quantitative Auswertung der registrierten Signale wurde in beiden Fragestellungen mit Hilfe grafischer und numerisch-parametrischer Verfahren durchgeführt.

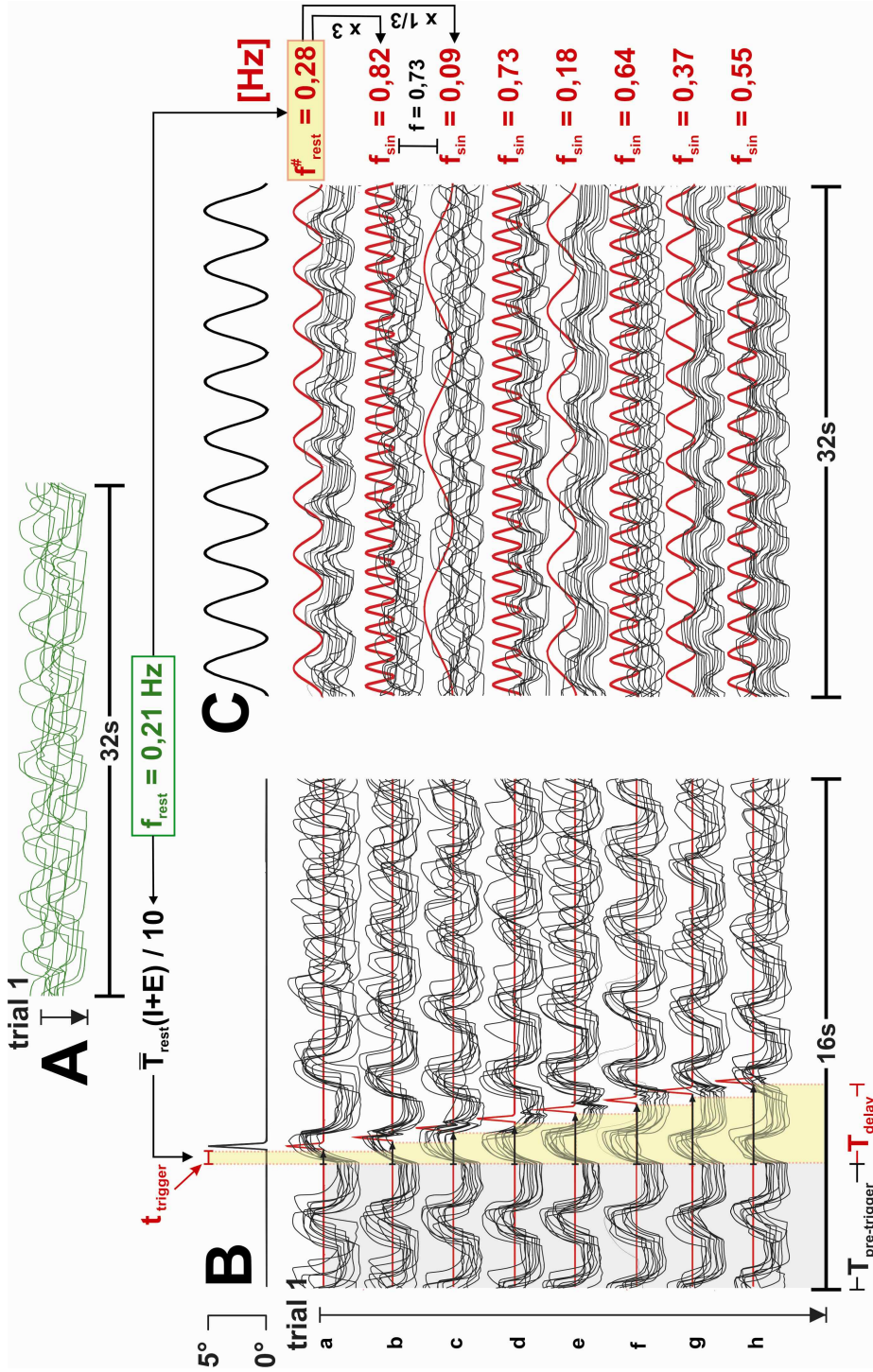
### 2.5.1 Grafische Verfahren

Die Analyse auf der Ebene des einzelnen Probanden begann in beiden Stimulationsparadigmen mit der Mittelung der Einzeldatensätze eines Versuchsblocks (*average* = *AVG*) und der Berechnung der entsprechenden Standardabweichungen (*standard deviation* = *SD*).

<sup>2</sup>Die Atemruhefrequenz von z.B. 10 Atemzügen/min ergibt eine mittlere Dauer des Atemzyklus von 6s.

Für eine Perturbation bei 50% des Atemzyklus wurde eine Verzögerungszeit  $T_{delay}$  von 3s eingestellt.

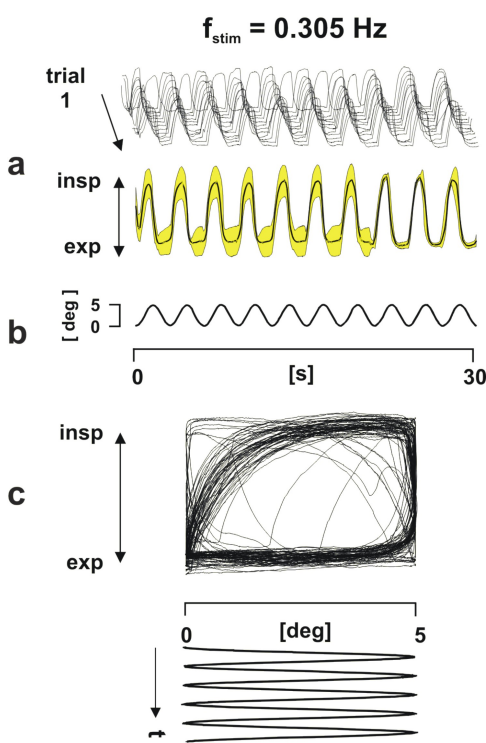
<sup>3</sup>Datensätze, die nicht mindestens einen kompletten, ungestörten Atemzyklus sowie drei komplette Atemzyklen nach Perturbation enthielten, wurden verworfen.



**Abbildung 2:** Die Grafik stellt die bei einem einzelnen Probanden durchgeführten drei Versuchsteile, **Ruhemessung (A)**, **Perturbation (B)** und **Koordination (C)** dar. Die in A, B und C registrierten Atmungssignale wurden als schwarze Kurven in Form von Wasserfalldiagrammen dargestellt. Aus den Daten von A wurde die Atemruhfrequenz  $f_{rest}$  des Probanden ermittelt. Hieraus wurde in Bildabschnitt B die Dauer einer **Perturbationsklasse** (siehe Text) berechnet. Unter dem Mechanogramm der erwarteten Plattformkippung wurden acht Versuchsblöcke (a bis h) aufgetragen. Die die jeweiligen Versuchsblöcke definierenden Verzögerungszeiten  $T_{delay}$  wurden als hellgelbe Flächen dargestellt. Zusätzlich wurde die ungestörte Atmung für 4 Sekunden aufgezeichnet ( $T_{pre-trigger}$ , blaugraue Fläche). Mit a beginnen die Stimulationen, mit h enden sie. Von a bis h nimmt  $T_{delay}$  sukzessive zu. Dadurch wird zunächst innerhalb der Inspirationsphase stimuliert (a, b). In späteren Versuchsphasen erreicht der Reiz über die steile expiratorische Flanke (c, d) und die Präinspirationsphase (e, f) die nächste Inspiration (g, h). Man erkennt an der variierenden Dauer der ungestörten Atemzyklen, dass der natürliche Atemrhythmus Frequenzschwankungen unterliegt, die dazu führen, dass bei gleichem  $T_{delay}$  innerhalb eines Versuchsblocks die Plattformkippung in unterschiedlichen Phasen des Atemzyklus appliziert wird. In Bildabschnitt C wurde ausgehend von  $f_{rest}$  die **erste** Reizfrequenz  $f_{rest}^{\#}$  bestimmt (siehe a). In b und c wurden die maximalen und minimalen Stimulationsschneitungen des durch  $f_{rest}^{\#}$  definierten Frequenzbereichs (0,73 Hz) appliziert. In den nachfolgenden Messabschnitten wechselten sich schnelle und langsame Frequenzen ab, wobei sich die Stimulationsschneitungen (rot eingezeichnet) zum Ende des Experiments wieder  $f_{rest}^{\#}$  annähernten.

In der graphischen Darstellung wurde die Mittelwertskurve mit einer Fläche unterlegt, die die Standardabweichung angab (Abb. 3). Neben den respiratorischen Signalen wurde diese Art der Darstellung auch für die EMG- und CVP-Daten verwendet. Für die *Perturbation* geschah dies auch auf der Ebene der Gruppenanalyse.

Die grafische Auswertung der in der *Koordination* erhobenen Daten umfaßte zudem die Erstellung von Vektorplots. Hierbei wurde ein Atemsignal, das während eines Versuchsblocks bei einer bestimmten Stimulationsfrequenz gemessen worden war, als Funktion der sinusförmigen Reizfunktion aufgetragen. Die Überlagerung dieser Daten führte zu geschichteten Vektordiagrammen (Abb. 3, c). Damit wurde die „Stärke“ der Koordination zwischen Reiz- und Reaktionssignal anhand der Genauigkeit der Übereinanderlagerung qualitativ beurteilbar. Außerdem ließen sich durch die Richtung des Kurvenverlaufs die vorherrschenden „Koordinationsverhältnisse“ und Phasenbeziehungen beschreiben.



**Abbildung 3:** Quantitative, grafische Analyse der Atmung eines einzelnen Probanden aus einem Versuchsblock der *Koordination*. Der oberste Bildteil **a** zeigt als Wasserfalldiagramm die in Durchläufen von 30 s aufgezeichneten Atemsignale. Konsekutive Durchläufe sind von oben nach unten aufgetragen. Unterhalb des Wasserfalldiagramms ist der aus den Rohdaten berechnete Mittelwertgraph mit den Standardabweichungen abgebildet. In **b** ist die sinusförmige Reizfunktion mit einer Stimulationsfrequenz von  $f_{stim} = 0,305$  gezeigt. Die geschichtete Vektordarstellung (**c**) bildet die Atemsignale als Funktion der sinusförmigen Plattformschwingung ab. Auf der Ordinate ist die Inspiration nach oben, die Expiration nach unten aufgetragen. Auf der Abszisse liegt die Ausgangsposition der Plattform am Ursprungspunkt, die Maximalposition am rechten Achsenende. Die „Genauigkeit“ der Überlagerung ergibt ein Maß für die „Stärke“ der Koordination. Der Verlauf der geschichteten Kurven gibt die Phasenbeziehung und das „Koordinationsverhältnis“ zwischen Atmung und Sinusfunktion wieder. Man erkennt an dem in (**c**) abgebildeten Vektordiagramm, dass es bei einigen Atemzyklen zu einem Phasensprung von  $180^\circ$  kam. Sucht man in Bildabschnitt **a** nach dem Zeitpunkt dieses Phasensprungs, so erkennt man, dass es sich dabei um einige Atemzyklen innerhalb des zweiten Durchlaufs handelt, die in der gemittelten Darstellung zu einer Zunahme der Standardabweichung führen.

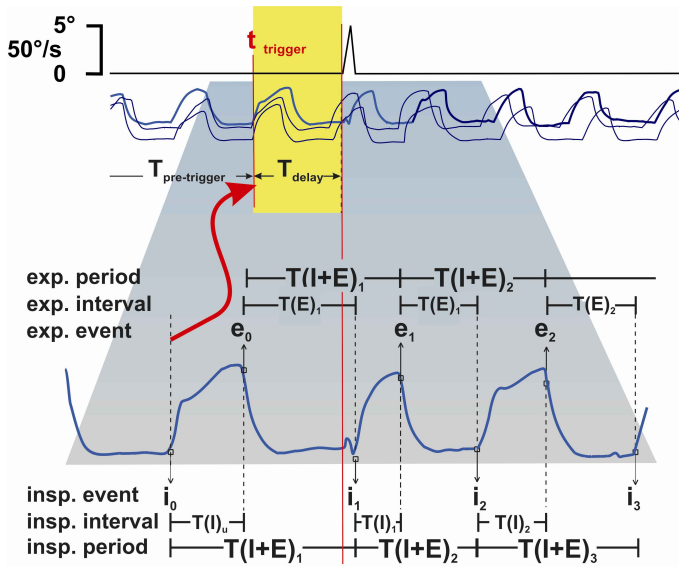
## 2.5.2 Numerisch-parametrische Verfahren

Diese quantitativen Analyseverfahren unterschieden sich hinsichtlich der untersuchten Signalart und des Versuchsparadigmas. In den folgenden Abschnitten erfolgt eine primär nach Art des Signals und sekundär nach Versuchsparadigma geordnete Darstellung der verwendeten Auswertemethoden.



### 2.5.2.1 Atmung

**Perturbation:** Die Analyse der Atemsignale begann mit der semiautomatischen Detektion der Inspirations- und Expirationszeitpunkte  $i$  und  $e$ . Daraus wurden inspiratorische Atemphasen  $T(I)$  und Zyklusdauern  $T(I + E)$ , sowie die entsprechenden expiratorischen Zeiten  $T(E)$  und  $T(E + I)$  berechnet. Abbildung 4 stellt diese vier verschiedenen respiratorischen Größen dar, die für die weitere quantitative Analyse der Atmung in der *Perturbation* benützt wurden.



Formalisierung der Berechnung von respiratorischen Zeitintervallen und -zyklusdauern:

- $T_j(I) = e_{j+l} - i_j$
- $T_j(E) = i_{j+l} - e_j$
- $T_j(I + E) = T_j(I) + T_{j+l}(E)$
- $T_j(E + I) = T(E)_j + T_{j+l}(I)$

**Abbildung 4:** Inspirations- und Expirationszeitpunkte  $i_j$ ,  $e_j$ . Inspiratorische und expiratorische Atemphasen  $T(I)_j$ ,  $T(E)_j$  und entsprechende Periodendauern  $T(I + E)_j$ ,  $T(E + I)_j$ . Bei einer komplett vor der Perturbation liegenden Atemphase oder -periodendauer wurde  $j = u$  (*unstimulated*) gesetzt.

**Respiratorische Parameter:** Mit Hilfe des Inspirationsquotienten ( $IR$ ) wurde untersucht, ob die Perturbation in Abhängigkeit von der Perturbationsklasse eine Veränderung des Verhältnisses von Inspirationsphase zu inspiratorischer Zyklusdauer induzierte:

$$(1) \quad IR_j(pc) = \frac{T_j(I, pc)}{T_j(I + E, pc)}$$

Um den Einfluß der plattforminduzierten Störung auf die **Dauer** der vier Atemintervalle zu untersuchen, wurde zunächst ein Respiratorischer Modulationsindex ( $RMI$ ) definiert. Die Berechnung des  $RMI$  erfolgte durch Normierung eines Atemintervalls nach der Störung ( $T_j$ ) am Mittelwert aller entsprechenden **ungestörten** Intervalle ( $\bar{T}_u$ ) des Gesamtversuchs (aller  $pc$ ). Hierdurch wurde der Störungseffekt der Perturbation unabhängig von den individuellen Atemfrequenzen (Tab. 4) und war somit interindividuell vergleichbar. Der  $RMI$  des ersten Inspirationsintervalls  $T(I)_1$  nach der Störung in der Perturbationsklasse  $pc$  war

folglich definiert als:

$$(2) \quad RMI(I, pc)_1 = \frac{T(I, pc)_1}{\overline{T}(I)_u}$$

Ein  $RMI > 1$  bedeutete folglich eine längere Intervalldauer in einer bestimmten Perturbationsklasse im Vergleich zu  $\overline{T}_u$ . Dieser Effekt wurde als **Verlängerung**, der gegenteilige Fall als **Verkürzung** des Intervalls bezeichnet. Aus den  $RMI$  der einzelnen Durchläufe wurde der Mittelwert innerhalb einer  $pc$  ermittelt:

$$(3) \quad \overline{RMI}(I, pc)_1 = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n RMI_k(I, pc)_1$$

Analog wurden die  $\overline{RMI}$ -Werte für das zweite und dritte Intervall nach Stimulation berechnet. Als Kontrolle wurde zusätzlich der  $RMI$  des ungestörten Intervalls untersucht ( $RMI_u$ ). Das Verfahren wurde auf alle vier Typen von Atemintervallen angewandt.

Um die **Variabilität** der Atemperiodik für das  $j$ -te Atemintervall nach Stimulation in der Perturbationsklasse  $pc$  zu quantifizieren, wurde als Streuungsmaß die Standardabweichung von  $RMI$  verwendet:  $SD(RMI(pc)_j)$ .

Zusätzlich wurde die **Stärke** der Modulation separat bei Verkürzung und Verlängerung der gestörten gegenüber den ungestörten Atemintervallen untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Integrale der positiven und negativen  $RMI$ -Differenzen über alle Perturbationsklassen getrennt berechnet ( $rM^+$  und  $rM^-$ ):

$$(4) \quad \Delta \overline{RMI}_j = \overline{RMI}_u - \overline{RMI}_j$$

Die Integrale wurden aus den Flächen abgeleitet, deren Größe die Stärke des verkürzen, bzw. verlängernden Stimulationseffektes im Gesamtversuch angab. Die Summe der Absolutbeträge beider Teilflächen  $rM^+$  und  $rM^-$  bildete ein Maß für den modulatorischen Effekt der Perturbation im Gesamtexperiment. Sie wurde als  $rM$  (respiratorische Modulation) bezeichnet:

$$(5) \quad rM_j = |rM_j^+| + |rM_j^-|$$

Auf die gleiche Weise wurde die Stärke der Variabilität bei Ab- bzw. Zunahme gegenüber den ungestörten Atemintervallen untersucht, indem die Integrale der positiven und negativen Standardabweichungsdifferenzen berechnet wurden:  $\Delta SD(RMI_j) = SD(RMI_u) - SD(RMI_j)$ . Die Summe aus den Absolutbeträgen dieser Teilflächen wurde als  $rV$  (respiratorische Variabilität) bezeichnet:  $rV_j = |rV_j^+| + |rV_j^-|$

Mit Hilfe des *Wilcoxon*-Tests für Paardifferenzen (Signifikanzkriterium:  $\alpha = 0,01$ ) wurde bei jedem Probanden die Modulation von  $T(I, E)_j$  für  $j = 1$  bis 3 in jeder Perturbationsklasse auf Signifikanz geprüft. Hierzu wurden dem Test Stichprobenpaare aus den Modulationsindizes des jeweiligen gestörten und ungestörten Atemintervalls zugeführt. Signifikante Unterschiede zwischen der Variabilität der gestörten und ungestörten Atemphasen wurden



mit dem *Bartlett*-Test für Varianzhomogenitäten ( $\alpha = 0,01$ ) detektiert. Zur Charakterisierung des Gruppenverhaltens wurde für jede *pc* die Signifikanzhäufigkeit  $H$  berechnet, indem die Anzahl der signifikanten Perturbationsklassen  $pc^*$  aller Probanden durch die Gesamtanzahl der Perturbationsklassen dividiert wurde:

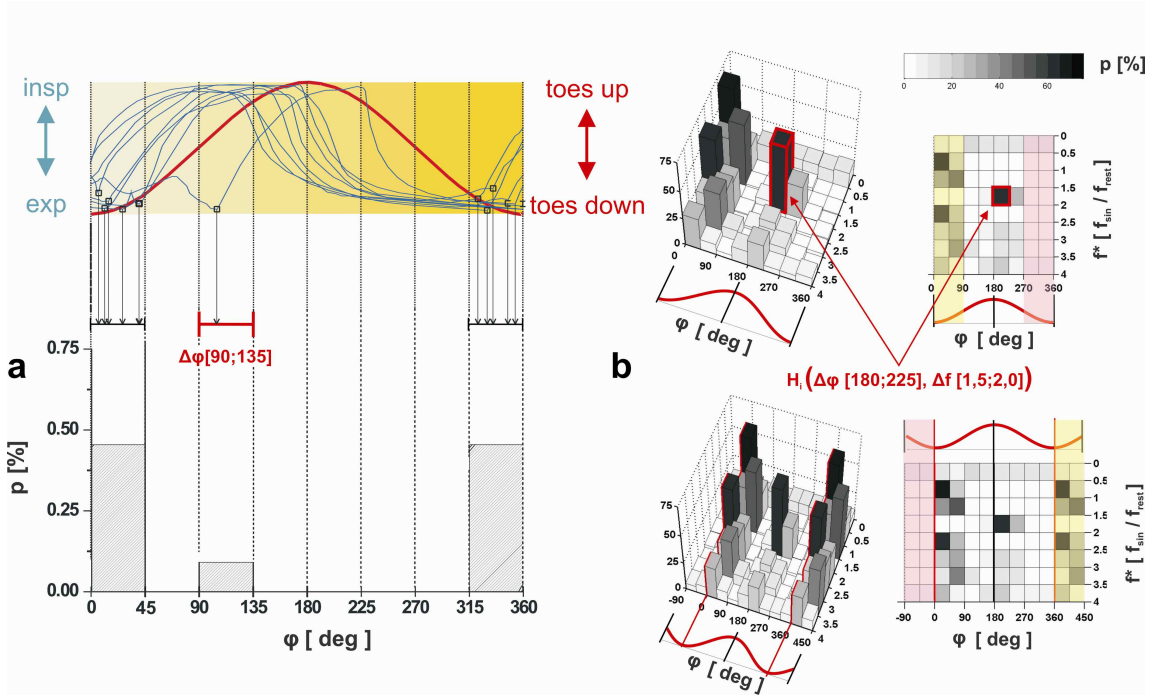
$$(6) \quad H_{pc^*} = \frac{\sum_{k=1}^n pc^*}{\sum pc}$$

**Koordination:** Der für die *Perturbation* beschriebene Auswerteschritt, der zur Bestimmung von Inspirations- und Expirationsintervallen, sowie -periodendauern führte, wurde hier nur für die Inspiration, und folglich auch nur für die inspiratorischen Atemperioden  $T(I + E)$  durchgeführt.

Die weitere Auswertung der respiratorischen Daten umfasste die Quantifizierung der Koordinationsstärke zwischen der periodischen, sinusförmigen Reizfunktion und dem Atemrhythmus des Probanden. Hierzu wurde das Ausmaß der zeitlichen Kopplung zweier periodischer Signale (z.B. Atmung und Sinusschwingung der Plattform) durch das Auftreten von Ereignissen quantifiziert, die für beide Signale definiert und gemessen worden waren. Bei der sinusförmigen Stimulationsfunktion war dies die 0°-Position der Plattform  $t(sin_{on})$ , bei der Atmung der Inspirationsbeginn  $i$ . Die Differenz aus dem  $j$ -ten inspiratorischen Ereignis und jenem  $t(sin_{on})$  des Sinuszyklus, in dem die Inspiration auftrat, ergab die Phase  $\phi_i [deg] = (i_j - t(sin_{on})) \cdot 100/360$ . Die absoluten Reizfrequenzen des Probanden ( $f_{stim}$ ) wurden auf die individuelle Atemruhefrequenz  $f_{rest}$  normiert ( $f_{stim}^* = f_{stim}/f_{rest}$ ) und zum Zwecke der interindividuellen Vergleichbarkeit in 0,5-breite Frequenzklassen ( $\Delta f$ ) eingeteilt: Die berechneten Phasen, die innerhalb einer bestimmten Frequenzklasse gemessen worden waren, wurden zusammengefaßt. Der Reizzyklus ( $=360^\circ$ ) wurde nun in acht 45°-breite Phasenklassen ( $\Delta\phi$ ) aufgeteilt. Zur Definition einer bestimmten  $\Delta\phi$  wurde folgende Schreibweise vereinbart:  $\Delta\phi[Klassenbeginn \text{ in Grad}; Klassenende \text{ in Grad}]$ . Die Phasenklasse von 45° bis 90° schrieb sich beispielsweise als  $\Delta\phi[45; 90]$ . Die Schreibweise der Frequenzklasse wurde in gleicher Weise festgelegt. Alle  $\phi_i$ , die innerhalb einer Frequenzklasse lagen, wurden in die jeweilige  $\Delta\phi$  eingeteilt. Aus der Anzahl der in den Phasenklassen beobachteten Inspirationsereignisse wurde anschließend für jede Frequenzklasse eine Inzidenzverteilung erstellt. Die Inzidenz  $H$  des Ereignisses „Inspiration“ in der  $j$ -ten Phasen- und  $k$ -ten Frequenzklasse konnte Werte zwischen 0 und 1 annehmen und wurde folglich berechnet als:

$$(7) \quad H_i(\Delta\phi_j, \Delta f_k) = \frac{\sum_{l=1}^n \phi_i(\Delta\phi_j, \Delta f_k)}{\sum_{l=1}^n \phi_i(\Delta f_k)}$$

Die Inzidenzen  $H_i(\Delta\phi_j, \Delta f_k)$  eines Versuchs wurden grafisch in dreidimensionalen Häufigkeitsverteilungen aufgetragen. Die Höhe der Säulen entsprach dabei den jeweiligen  $H$ -Werten und wurde zur besseren Unterscheidung in Grauwerten von weiß (kleines  $H$ ) bis



**Abbildung 5:** Die Grafik zeigt die bei der Erstellung einer Häufigkeitsverteilung für das Beobachtungsergebnis „Inspiration“ notwendigen Schritte:

Im oberen Teil von a sind mehrere Atemzyklen (blau) übereinander auf einen sinusförmigen Reiz (rot) projiziert. In acht abgestuften Farbwerten, die durch gepunktete Linien begrenzt wurden, sind die Phasenabschnitte  $\Delta\phi_j$  dargestellt. Bei der Auswertung der Inspirationszeitpunkte ergaben sich für dieses Beispiel 11 Beobachtungsereignisse, die mit Hilfe von Quadraten markiert wurden. Von diesen Quadraten ausgehende vertikale Pfeile geben die Phasenklassenzugehörigkeit der Ereignisse wider. Eine Phasenklasse wurde rot hervorgehoben. Der untere Teil von a zeigt in Form eines Histogramms die berechneten, relativen Häufigkeiten  $H_i(\Delta\phi_j)$ . In diesem Fall zeigt sich eine hohe Inzidenz der Inspiration im Bereich von  $0^\circ$  bis  $45^\circ$ , sowie von  $315^\circ$  bis  $360^\circ$ . Der obere Teil von b auf der rechten Seite zeigt ein dreidimensionales Inzidenzhistogramm in einer perspektivischen Ansicht (links) sowie in der zweidimensionalen Projektion. Das Histogramm gibt die Auftretswahrscheinlichkeiten  $p$  des Ereignisses „Inspiration“ in den Phasenklassen  $\Delta\phi$  und den Frequenzklassen  $\Delta f$  wider. Somit entspricht jede Säule des Histogramms einem bestimmten  $p$ -Wert der Häufigkeitsverteilung. Zur Verdeutlichung der Schreibweise wurde ein bestimmter  $H$ -Wert bei  $\Delta\phi[180;225]$  und  $\Delta f[1,5;2,0]$  rot hervorgehoben. Beim zweidimensionalen Histogramm im unteren Teil von a wurde durch die Abszissengrenzen  $0^\circ$  und  $360^\circ$  der Eindruck vermittelt, es handle sich um zeitlich weit auseinander liegende Inzidenzwerte. Tatsächlich aber ist  $H_i$  im Bereich der Plattformhorizontalposition besonders hoch. Um eine visuelle Irreführung zu vermeiden, wurden daher in c die Phasenabschnitte  $\Delta\phi[0;45]$  und  $[45;90]$  (gelb) sowie  $\Delta\phi[270;315]$  und  $[315;360]$  (violett) an das jeweils andere Abszissenende gespiegelt.

schwarz (großes  $H$ ) kodiert. Abbildung 5 zeigt den Weg von der Auswertung der inspiratorischen Beobachtungsereignisse bis zur Erstellung eines 3D-Histogramms.

Zur statistischen Quantifizierung der Kopplungsstärke von Atmung und Reizfunktion wurde der  $\chi^2$ -Test benutzt. Als Nullhypothese wurde dabei die hypothetische Gleichverteilung aller Inspirationsereignisse in  $\Delta\phi$  definiert. Die Alternativhypothese bestand in der Annah-

me, dass sich die beobachtete Verteilung der Ereignisse von deren potenziellen Gleichverteilung unterschied. Das Testverfahren lieferte nun in Form des  $p$ -Wertes die Wahrscheinlichkeit beim Verwerfen der Nullhypothese einen Fehler 1. Art zu begehen. Definitionsgemäß wurden Inzidenzverteilungen mit  $p < 0,001$  als signifikant beurteilt.

### 2.5.2.2 EMG

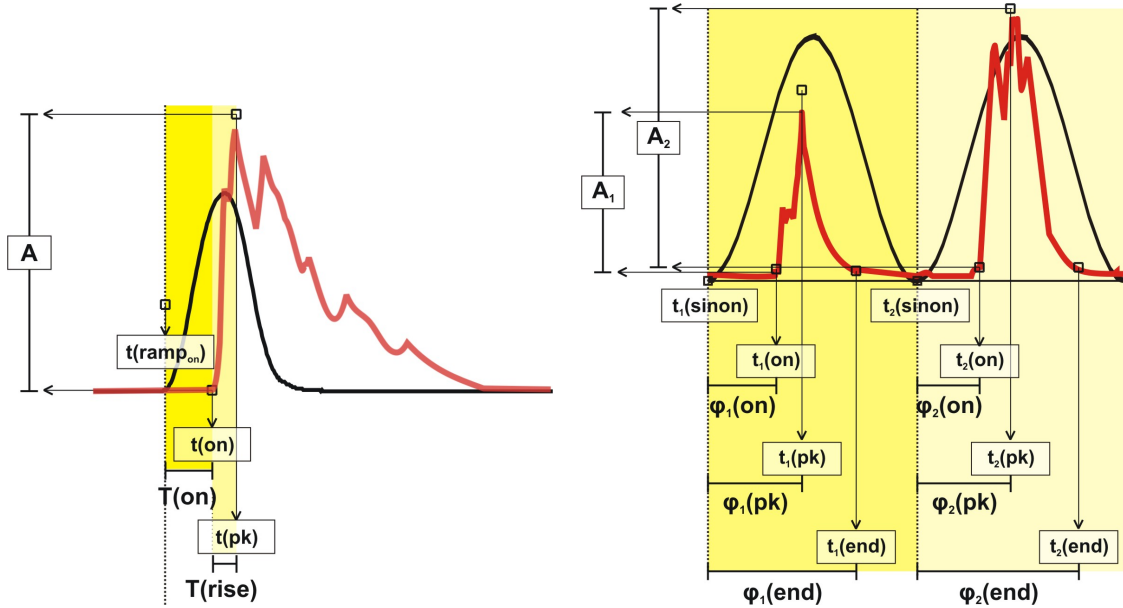
**Perturbation:** Die EMG-Daten der Mm. tibiales anteriores (rechter M. tib. ant. = TAR, linker M. tib. ant. = TAL) aus den Perturbationsversuchen wurden mit einem semiautomatischen Verfahren ausgewertet, dass bereits in früheren Studien der Arbeitsgruppe für diesen Zweck verwendet worden war. Hierbei wurde zunächst anhand eines, aus allen Datensätzen eines Versuchsabschnitts gemittelten Signals die Ruheaktivität des untersuchten Muskels definiert. Die Maximalamplitude dieser Kurve wurde zum Zweck der interindividuellen Vergleichbarkeit als Normierungsfaktor für alle auszuwertenden Einzelsignale benützt. Der Beginn der muskulären Reaktion  $t(on)$  (Abb. 6, a) wurde anhand des nach der Zeit differenzierten EMG-Signals mit Hilfe einer empirischen, dynamischen Schwelle von 5 mV/s ausgehend vom Stimulationsbeginn detektiert. Das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Plattformbewegung  $t(ramp_{on})$  und dem Beginn der Muskelaktivierung  $t(on)$  wurde als Latenz  $T(on)$  bezeichnet. Aus  $t(on)$  und dem Zeitpunkt der Maximalamplitude  $t(pk)$  des EMG-Signals wurde das Anstiegsintervall  $T(rise)$  berechnet. Die Messgrößen  $T(on)$ ,  $T(rise)$  und der Amplitudenwert  $A$ , sowie die Anstiegsgeschwindigkeit  $v$  dienten der weiteren perturbationsklassenabhängigen, deskriptiv-statistischen Analyse der TA-Reaktionen.

Da die Ruheaktivität des M. gastrocnemius (GA) aufgrund der Haltefunktion des Muskels beim aufrechten Stand deutlich höher war als die des TA, ließen sich diese EMG-Daten nicht mit dem beschriebenen Verfahren auswerten. Die Analyse der GA-Aktivität beschränkte sich daher in diesem Paradigma auf die in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen, grafischen Methoden.

**Koordination:** Die parametrische Auswertung der EMG-Signale begann wiederum mit der Definition von Ereignissen, die die periodische muskuläre Aktivität charakterisierten, und aus denen in weiteren Analyseschritten statistische Größen abgeleitet wurden. Die EMG-Signale wurden zunächst differenziert. Die erste Ableitung der Signale nach der Zeit wurden nun benützt, um die muskulären Ereignisse  $t(on)$ ,  $t(pk)$  (vorheriger Abschnitt) und das Ende der Kontraktion  $t(end)$  zu detektieren. Aus diesen Zeitpunkten wurden die entsprechenden Phasen (analog zur Atmung) berechnet und gemäß des bei der Analyse der Atmung vorgestellten Verfahrens der dreidimensionalen Häufigkeitsverteilung ausgewertet (siehe oben). Im Rahmen dieser Arbeit wird die Auswertung des muskulären Reaktionsbeginns  $t(on)$  vorgestellt.

### 2.5.2.3 CVP

**Perturbation:** Die parametrische Auswertung des  $CVP_x$ - und  $CVP_y$ -Signals begann wie bei den anderen Signalarten mit der Definition und Detektion von Ereignissen. Für



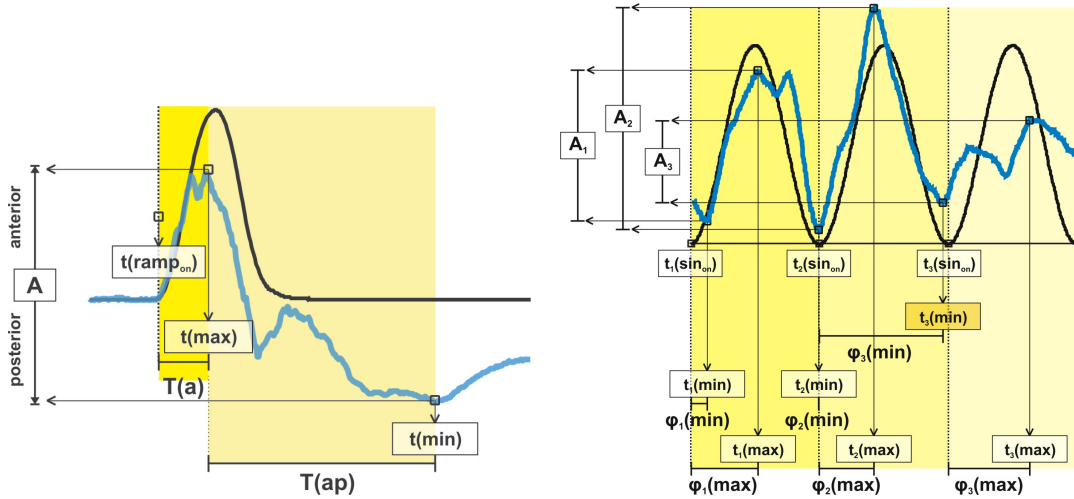
(a) **Perturbation.** Ein Ausschnitt aus dem Datensatz eines Perturbationsversuchs. Als muskuläre Ereignisse wurden die Zeitpunkte des Reaktionsbeginns und der Maximalamplitude,  $t(\text{on})$  und  $t(\text{pk})$ , definiert, und detektiert. Aus diesen beiden Zeitpunkten, sowie dem bekannten Beginn der Plattformkipfung  $t(\text{ramp}_{\text{on}})$  wurde die Reaktionslatenz des Muskels  $T(\text{on})$  sowie die Dauer vom Kontraktionsbeginn zur Maximalkontraktion der schnellen EMG-Komponente  $T(\text{rise})$  berechnet. Neben diesen zeitlichen Parametern wurde die Amplitude  $A$  der muskulären Kontraktion bestimmt.

(b) **Koordination.** Die Grafik zeigt einen Zeitausschnitt von zwei Sinuszyklen (schwarze Kurve) aus dem Abschnitt eines Koordinationsversuchs. Zunächst wurden in Form des Beginns  $t(\text{on})$ , des Maximalwertes  $t(\text{pk})$ , sowie des Endes  $t(\text{end})$  der muskulären Kontraktion drei Typen muskulärer Ereignisse detektiert. Durch Abziehen des  $0^\circ$ -Durchgangs der Plattformschwingung von den jeweiligen Zeitpunkten entstehen die jeweiligen Phasen  $\phi$ . Neben den Phasen wurde die Amplitude zwischen Kontraktionsbeginn und -maximalwert bestimmt.

**Abbildung 6:** Darstellung der in *Perturbation* und *Koordination* benützten EMG-Ereignisse und der daraus abgeleiteten Größen anhand von TA-Signalen.

beide Projektionsebenen wurden die Zeitpunkte der maximalen Körperschwerpunktauslenkungen verwendet. In der sagittalen Projektion ( $CVP_y$ ) wurde eine Verschiebung des Körperschwerpunktes nach anterior als Amplitudenzunahme auf der Ordinate aufgezeichnet und  $t(\text{max})$  somit als Zeitpunkt der anterioren Maximalauslenkung definiert. Eine Verschiebung des  $CVP_y$  nach posterior verursacht eine Amplitude in umgekehrter Richtung, die zum Zeitpunkt  $t(\text{min})$  ihren Maximalwert erreichte. In der frontalen Projektion ( $CVP_x$ ) induzierte eine Körperschwerpunktsverschiebung nach rechts sowie nach links Amplituden, deren Maxima als  $t(\text{max})$  und  $t(\text{min})$  definiert wurden (Abb. 7, a).

Mithilfe dieser Zeitpunkte und dem Beginn der rampenförmigen Plattformkipfung  $t(\text{ramp})$



(a) **Perturbation.** Zeitpunkte und Zeitintervalle des  $CVP_y$ -Signals (sagittale Projektion des Körperschwerpunkttrajektors) wurden anhand eines Durchlaufs aus einem Perturbationsexperiment definiert. Durch die Plattformkipfung verschob sich Körperschwerpunkt zunächst nach anterior. Der Zeitpunkt der maximalen, anterioren Auslenkung wurde als  $t(\mathbf{max})$  definiert. Anschließend bewegte sich der Körperschwerpunkt nach posterior und erreichte zum Zeitpunkt  $t(\mathbf{min})$  einen Minimalwert. Aus beiden Zeitpunkten wurden die Latenzen bis zur maximalen, anterioren  $T(\mathbf{a})$ , sowie posterioren Auslenkung  $T(\mathbf{p})$  berechnet ( $T(\mathbf{p})$  wurde nicht eingezeichnet). Die Differenz der Latenzen, sowie das Ausmaß der maximalen, sagittalen CVP-Auslenkung wurden als  $T(\mathbf{ap})$  und Amplitude  $A$  bezeichnet.

(b) **Koordination.** Die Auswertung der Zeitpunkte und Phasen des  $CVP_y$ -Signals wurden anhand eines Datenausschnitts von drei Reizzyklen dargestellt. Aus der Differenz der Zeitpunkte  $t_j(\mathbf{min})$  und  $t_j(\mathbf{max})$  wurden die jeweiligen Phasen  $\phi_j$  berechnet. Zusätzlich wurden die maximalen Schwingungen des Körperschwerpunktes in der sagittalen und frontalen Projektionsebene als Amplituden  $A_j$  definiert.

**Abbildung 7:** Darstellung der bei *Perturbation* und *Koordination* verwendeten Zeitpunkte und Intervalle der sagittalen Auslenkung des Körperschwerpunkts ( $CVP_y$ ) und der daraus abgeleiteten Größen.

wurden in beiden Projektionsebenen jeweils zwei Zeitintervalle definiert. Im  $CVP_y$  wurde die Latenz vom Beginn der Plattformkipfung bis zum Maximum der anterioren Verschiebung  $T(\mathbf{a})$ , die Dauer von der maximalen anterioren bis zur maximalen posterioren CVP-Position als  $T(\mathbf{ap})$  bezeichnet. Im  $CVP_x$  wurde die Zeit zwischen  $t(\mathbf{ramp})$  und der ersten frontalen Maximalauslenkung, die je nach Präferenztyp in einer rechtsseitigen  $t(\mathbf{max})$  oder linksseitigen  $t(\mathbf{min})$  Schwerpunktauslenkung bestand, als  $T(\mathbf{s})$  bezeichnet. Die Zeit zwischen dieser ersten bis zur zweiten Maximalauslenkung wurde als  $T(\mathbf{rl})$  bezeichnet. Für beide Projektionsebenen wurden die Amplituden zwischen den maximalen Körperschwerpunktauslenkungen bestimmt (Abb. 7, a).

Aus den im zweiten Arbeitsschritt gewonnenen Zeitintervallen und normierten Amplituden wurden nun perturbationsklassenabhängig Intervall- (Klassenbreite: 100 Millisekunden) und Amplitudenhistogramme (Klassenbreite: 5 Millimeter) erstellt. Ausserdem wurden aus den Messwerten jedes Versuchsblocks der Mittelwert, die Standardabweichung, sowie der Variationskoeffizient berechnet. Die graphische Darstellung der Histogramme erfolgte in vertikaler Richtung mit aufsteigender Perturbationsklasse. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten wurden in Perturbationsprofilen zusammengefaßt, wie sie auch für die Darstellung der respiratorischen Daten verwendet wurden.

**Koordination:** Die CVP-Markerereignisse wurden entsprechend der *Perturbation* definiert. Aus den detektierten Zeitpunkten wurden die bereits besprochenen Zeitintervalle und Amplituden berechnet (Abb. 7, b). Die weitere statistische Analyse gestaltete sich wie bei der Auswertung der Atmung. Sie umfasste eine Häufigkeitsanalyse von  $\phi(min)$  und  $\phi(max)$  in beiden Projektionsebenen.

### 3 Ergebnisse

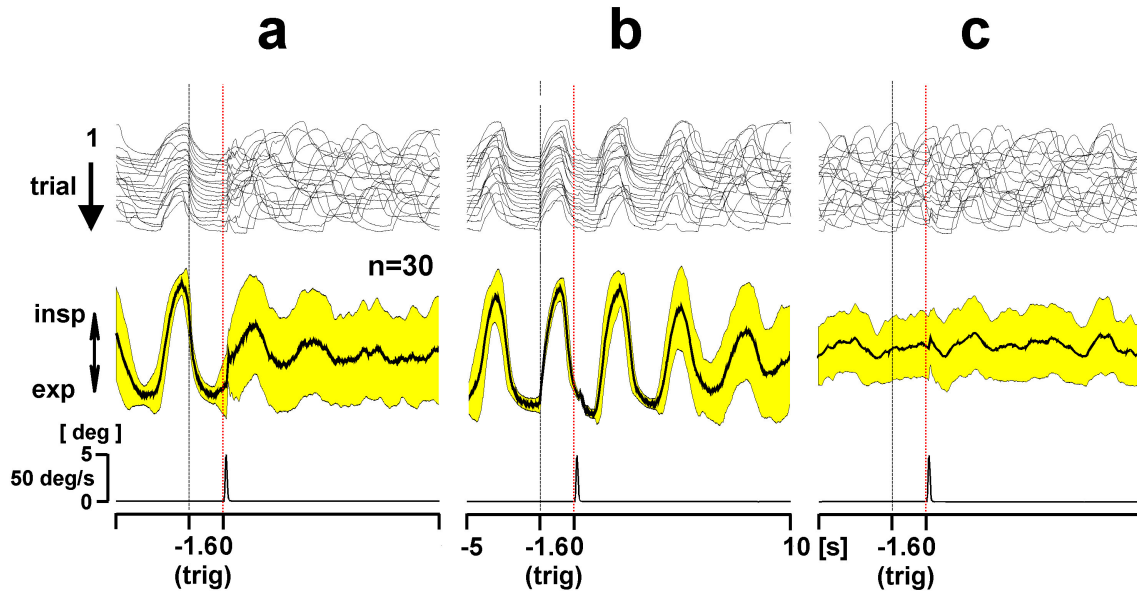
Im folgenden werden die Ergebnisse aus der Auswertung der Ruhemessung, der Perturbation, sowie der Koordination dargestellt.

#### 3.1 Analyse der Ruheatmung

CTRL1					CTRL2					CBL				
ID	T(I+E) [s]	f [Hz]	sd [s]	cv	ID	T(I+E) [s]	f [Hz]	sd [s]	cv	ID	T(I+E) [s]	f [Hz]	sd [s]	cv
ct01	4,23	0,24	0,978	0,23	ct25	3,12	0,32	3,122	0,14	cb01	3,3	0,31	0,293	0,09
ct02	5,09	0,20	1,063	0,21	ct26	2,75	0,36	2,746	0,22	cb02	4,06	0,25	0,604	0,15
ct03	2,91	0,34	0,418	0,14	ct27	4,05	0,25	4,047	0,19	cb03	3,01	0,33	0,325	0,11
ct04	3,61	0,28	0,925	0,26	ct28	4,88	0,20	4,882	0,22	cb04	3,00	0,33	0,325	0,11
ct05	3,79	0,26	0,965	0,25	ct29	3,53	0,28	3,526	0,18	cb05	1,85	0,54	0,115	0,06
ct06	2,98	0,34	0,273	0,09	ct30	3,50	0,29	3,503	0,21	cb06	3,18	0,31	0,782	0,25
ct07	4,73	0,21	1,875	0,40	ct31	3,02	0,33	3,019	0,36	cb07	2,48	0,40	0,247	0,10
ct08	2,86	0,35	0,456	0,16	ct32	4,39	0,23	4,392	0,25	cb08	3,81	0,26	0,302	0,08
ct09	2,78	0,36	0,429	0,15	mittelw.	3,65	0,28	3,655	0,22	mittelw.	3,08	0,34	0,374	0,12
ct10	3,11	0,32	0,934	0,30	stabw.	0,73	0,05	0,732	0,07	stabw.	0,70	0,09	0,213	0,06
ct11	4,11	0,24	1,320	0,32										
ct12	4,54	0,22	1,730	0,38										
ct13	3,58	0,28	0,546	0,15										
ct14	2,56	0,39	0,888	0,35										
ct15	3,98	0,25	1,504	0,38										
ct16	3,65	0,27	0,642	0,18										
ct17	3,41	0,29	1,245	0,37										
ct18	2,69	0,37	0,354	0,13										
ct19	4,21	0,24	1,249	0,30										
ct20	6,17	0,16	1,816	0,29										
ct21	3,41	0,29	0,303	0,09										
ct22	3,33	0,30	0,470	0,14										
ct23	2,92	0,34	0,303	0,10										
ct24	4,05	0,25	0,772	0,19										
mittelw.	3,70	0,28	0,894	0,23										
stabw.	0,86	0,06	0,500	0,10										

**Tabelle 4:** Die Tabelle zeigt für jede Versuchsperson der 3 Studiengruppen die mittlere inspiratorische Periodendauer  $\bar{T}_{rest}(I + E)$  und deren Standardabweichung (sd), sowie die Atemruhefrequenz ( $f_{rest}$ ) und den Variationskoeffizienten  $cv(\bar{T}_{rest}(I + E))$  unter Ruhebedingungen. Zusätzlich wurden für diese Parameter die Gruppenmittelwerte mit Standardabweichungen (gelb unterlegt) berechnet.

Die Gruppe der jungen, gesunden Probanden (CTRL1) zeigte eine durchschnittliche, inspiratorische Periodendauer von  $\bar{T}_{rest}(I + E) = 3,7 \pm 0,86$  s (Tab. 4). Für die Kontrollgruppe (CTRL2) betrug  $\bar{T}_{rest}(I + E) = 3,7 \pm 0,73$  s. Die Atemruhefrequenz von CTRL1 lag bei  $0,28 \pm 0,06$  Hz, die von CTRL2 bei  $0,28 \pm 0,05$  Hz. Dagegen wiesen die cerebellären Patienten (CBL) im Mittel eine höhere Atemfrequenz auf:  $\bar{T}_{rest}(I + E) = 3,1 \pm 0,7$  s  $\Rightarrow f_{rest} = 0,34 \pm 0,09$  Hz. Der mittlere Variationskoeffizient  $cv$  von CBL war mit 0,12 fast halb so groß wie die Werte der gesunden Probanden (CTRL1: 0,23; CTRL2: 0,22). Somit waren im ruhigen, aufrechten Stand die inspiratorischen Periodendauern der Patienten deutlich kürzer und weniger variabel als bei den gesunden Probanden.



**Abbildung 8:** Im Rahmen der Pilotstudie wurde in drei Reizbedingungen **a**, **b** und **c** der Einfluß des Perturbationszeitpunktes auf die nachfolgenden Atemzyklen untersucht. Im oberen Bildteil wurden die Rohdaten der Atmung von Proband **p07** (Tab. 1) in Form von Wasserfalldiagrammen, sowie darunter deren grafische Auswertung mit Hilfe von Mittelwertkurven und Standardabweichungen abgebildet. Von der Stimulationsfunktion, die im untersten Bildabschnitt dargestellt wurde gehen vertikale Linien aus, die den Triggerzeitpunkt sowie das eingestellte Verzögerungsintervall von 1,6 s angeben.

## 3.2 Einzelfalldarstellungen aus dem Paradigma *Perturbation*

### 3.2.1 Atmung

Durch die Auswertung der Atemsignale, die in der Pilotstudie aufgenommen worden waren, konnte gezeigt werden, dass die unerwartete Plattformkipfung einen vom Stimulationszeitpunkt abhängigen Effekt auf die Dauer der nachfolgenden Atemzyklen hatte. Im folgenden werden exemplarisch die Daten des Probanden **p07** (Tab. 1) vorgestellt. Die Stimulation wurde zunächst in einer spät-exspiratorischen Phase (Abb. 8, **a**), vor dem Übergang zum nächsten Atemzyklus, und anschließend in einer früh-exspiratorischen Phase (**b**), kurz nach dem Übergang von der Inspiration zur Expiration, appliziert. Diese beiden Bedingungen wurden mit den Atemsignalen verglichen, die während einer atemphasenunabhängigen, zufällig ausgelösten Perturbation (**c**) aufgezeichnet worden waren. Es wird deutlich, dass die Reizbedingung **a** durch Verkürzung und Verlängerung der gestörten Expiration und der nachfolgenden Atemphasen zu einer „Störung“, oder „Desynchronisierung“ des Atemrhythmus führte. Dies drückte sich sowohl in einer Amplitudenabnahme der periodisch wechselnden Inspiration und Expiration, als auch in einer Zunahme der Standardabweichungen der Atemzyklen aus, die nach der Perturbation registriert wurden. In **b** zeigte sich dagegen keine „Störung“ des Atemrhythmus. Die Periodizität der gestörten Atmung entsprach in etwa der Atmung vor Stimulation. Die Standardabweichung war wesentlich



geringer als in **a**. Bei **c** kam es im Mittel nur zu geringen Veränderungen, die sich in einer kurzen Inspiration mit nachfolgender Expiration darstellen.

Die Atmung der übrigen Pilotstudienprobanden wich zuweilen deutlich von dem in Abbildung 8 vorgestellten Verhalten ab. Es fanden sich auch Versuchspersonen, bei denen nur eine geringe oder keine atemphasenabhängige Störung der Atmung induziert werden konnte. Der atemphasenabhängige Effekt der Plattformkipfung auf das Atemverhalten wurde in der folgenden Versuchsserie *Perturbation* mit den in Abschnitt 2.5 vorgestellten grafischen und parametrischen Methoden ausgewertet.

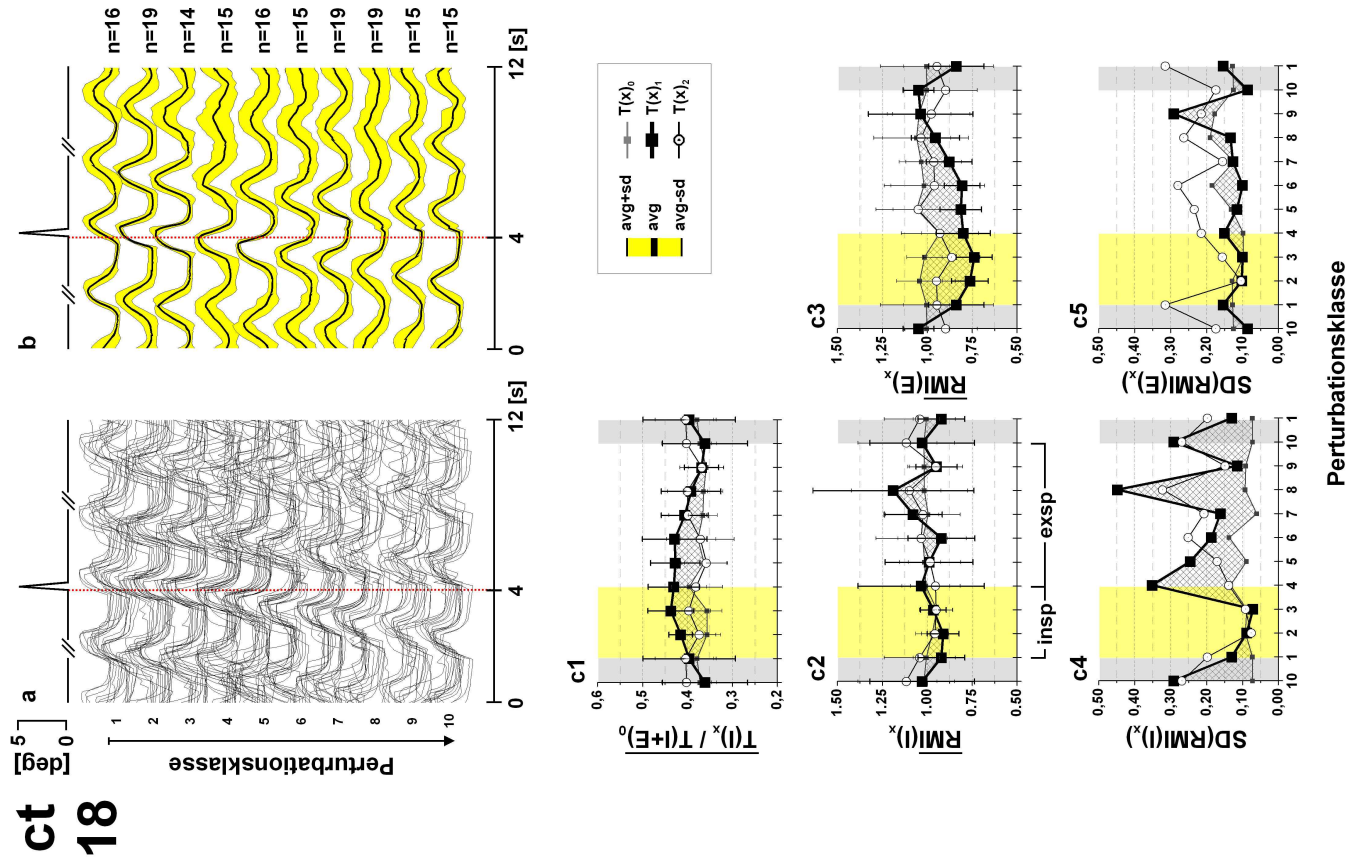
Bei der Analyse der Modulation ( $RMI$ ) und Variabilität ( $SD(RMI)$ ) der inspiratorischen und expiratorischen Atemintervalldauer konnten in allen drei Versuchsgruppen sehr unterschiedliche Reaktionsmuster beobachtet werden. Exemplarisch soll nun die Auswertung der Atmung dreier Probanden aus den Kontrollgruppen 1 und 2, sowie ein cerebellärer Patient vorgestellt werden. Neben den graphischen Abbildungen 9, 10, 11 und 12, die die grafischen und parametrischen Analyseergebnisse darstellen, wurden die Ergebnisse zusätzlich in tabellarischer Form (Tab. 6) abgebildet.

### 3.2.1.1 Starke Modulation und hohe Variabilität als Merkmale der Atmung

Zunächst sollen die Atemsignale eines CTRL1-Probanden (**ct18**, Tab. 2) untersucht werden (Abb. 9, **a**). Bei dieser Versuchsperson wird die Reaktion der Atmung deutlich vom Zeitpunkt der motorischen Stimulation im Atemzyklus, also von der Perturbationsklasse bestimmt. Eine Reizung in der Inspiration, sowie in der frühen Expiration ( $pc_1$  bis  $pc_6$ ) führte zu einer deutlichen **Verkürzung** der Expiration. Verdeutlicht wurde dies in **c1** von Abbildung 9 durch eine relative Zunahme von  $T(I)_1$  am Gesamtzyklus und korrespondierend hierzu in **c3** durch eine Verkürzung der Expirationsphase. Die Modulation von  $T(E)$  verstärkte sich zum Phasenwechsel von Inspiration zu Expiration und war in  $pc_3$  am ausgeprägtesten:  $\overline{RMI}(E)_{u,1} = 1,01$  und  $0,75$ . Im weiteren Verlauf der Expiration nahm dieser Effekt ab und erreichte in  $pc_9$  wieder das „Ruhe-niveau“. Die Verkürzung der späteren Expirationsphasen  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  war deutlich geringer ausgeprägt. Bei Proband **ct18** war die Modulationstärke  $rM$  von  $T(E)_1$  mit einem Wert von  $151,6$  deutlich höher als in den späteren Intervallen ( $rM(E)_{2,3} = 56,1$  und  $20$ ; Tab. 7).

Das inspiratorische Atemintervall zeigte ein unterschiedliches Reaktionsmuster. In der Modulationsrichtung von  $T(I)_1$  ließ sich keine klare Tendenz erkennen (Abb. 9, **c2**). In manchen Perturbationsklassen wurde  $T(I)_1$  verkürzt ( $\overline{RMI}(I)_1$  in  $pc_1$ :  $0,91$ ; in  $pc_3$ :  $0,92$  und in  $pc_6$ :  $0,92$ ), in manchen hingegen verlängert ( $pc_7$ :  $1,07$  und  $pc_8$ :  $1,19$ ). Die vergleichende Betrachtung der Graphen **c2** und **c3** machte deutlich, dass die Inspirationsphasen  $T(I)_{1,2}$  weniger moduliert wurden als die entsprechenden Expirationsphasen  $T(E)_{1,2}$ . Wie bei  $T(E)_1$  war die Modulation des ersten inspiratorischen Atemintervalls nach der motorischen Störung am stärksten. Die Modulationsstärke der Inspiration war deutlich geringer als die der Expiration ( $rM(I)_{1,2,3} = 40,0$ ;  $19,2$  und  $14,4$ ; Tab. 7).

Die Periodizität der Atmung war in bestimmten expiratorischen Perturbationsklassen ( $pc_4$ ,  $pc_8$ ), gemessen am „optischen Übereinanderliegen“ der Atemzyklen, gestört (Abb. 9,



**Abbildung 9:** Grafische (obere Bildabschnitte **a** und **b**) und parametrische (unterer Bildteil **c**) Auswertung der Atmung von Proband **ct18** (Tab. 2). In **a** wurden die Rohdaten, die in einem bestimmten 10%-Abschnitt des Atemzyklus (=Perturbationsklasse) aufgezeichnet worden waren, zu je einem Wasserfalldiagramm zusammengefäkt. Hieraus wurden in **b** Mittelwertkurven (dicke, schwarze Linien) und Standardabweichungen (gelbe Flächen) berechnet. Die Daten in **a** und **b** wurden vertikal nach steigender Perturbationsklassenzahl sortiert. Im unteren Abschnitt der Abbildung wurden mit Hilfe von Linienprogrammen (**c1-c5**) mehrere quantitative Parameter in Abhängigkeit von der Perturbationsklasse dargestellt. Die linke Seite (**c1, c2** und **c4**) enthält die Daten der inspiratorischen, die rechte Seite (**c3** und **c5**) die der expiratorischen Atemphasen. Diagramm **c1** gibt den Inspirationsquotienten *IR* wieder, **c2** und **c3** zeigen den Modulationsindex *RMI*, während **c4** und **c5** die Variabilität *SD(RMI)* wiedergeben. Jedes Diagramm beinhaltet die entsprechenden Werte der ungestörten Atmung (graue Linie, rechteckiges Symbol), des ersten Intervalls (dicke, schwarze Linie, rechteckiges Symbol), sowie die des zweiten Intervalls nach der Störung (dünne schwarze Linie, weißes rundes Symbol). Die Daten der inspiratorischen *pc* wurden mit einer hellgelben Fläche hinterlegt. Die erste und letzte *pc* wurde jeweils an das andere Ende der Abszisse gespiegelt, um die zyklischen Veränderungen der beobachteten Phänomene zu visualisieren.

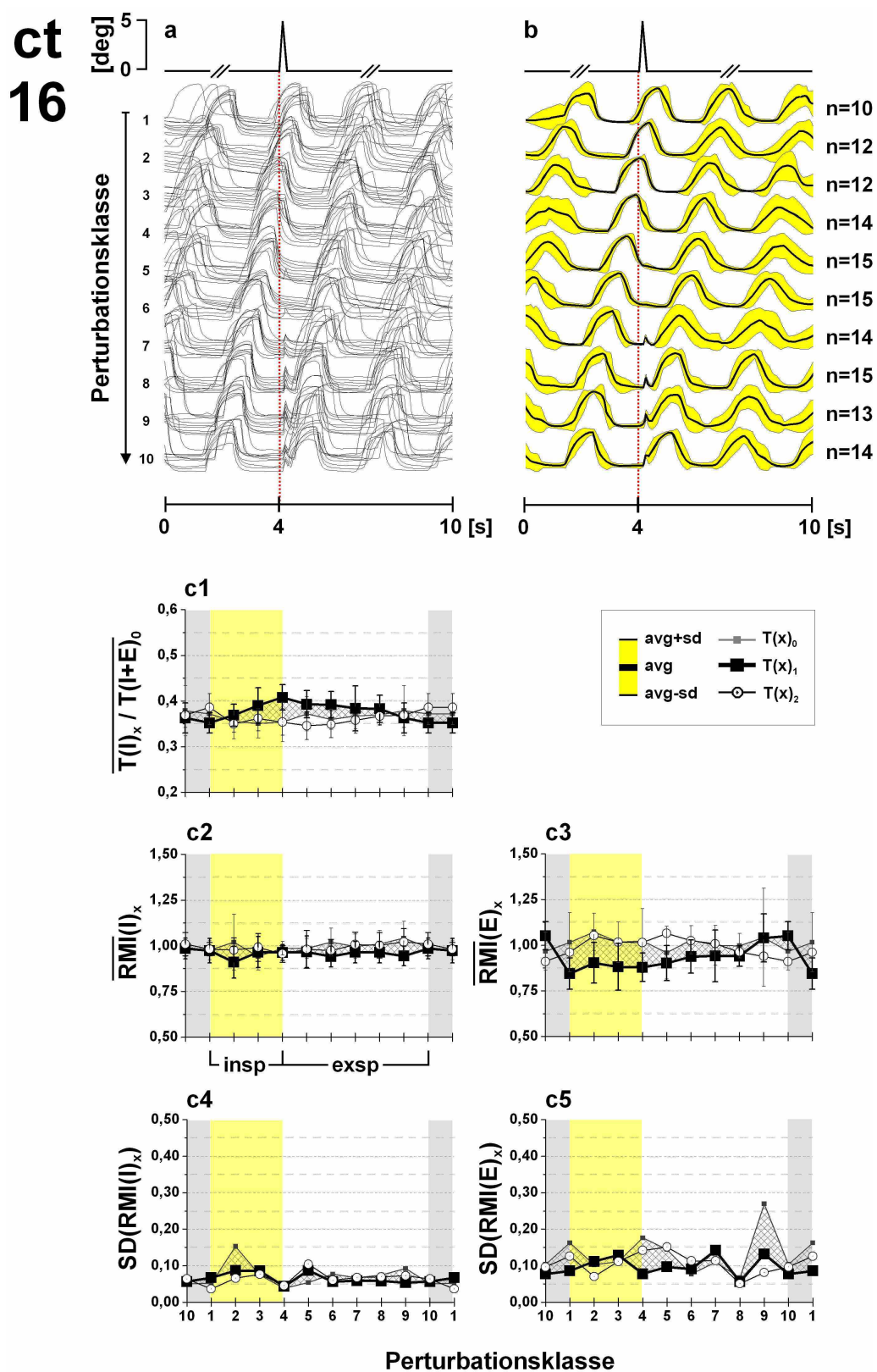
a). Dies entstand durch eine wechselnde Verlängerung und Verkürzung der perturbierten Atemphasen. Die gestörte respiratorische Periodizität war in **b** an einer Abnahme der Amplitude der Mittelwertskurve sowie einer Zunahme der Standardabweichung zu erkennen. In  $pc_8$  führte die Perturbation zu einer Verlängerung der Inspiration (**c2**:  $\overline{RMI}(I)_1 = 1,2$ ) bei hoher Streuung (siehe Fehlerbalken). Diagramm **c4** zeigt, dass die Variabilität von  $\overline{RMI}(I)_1$  in den **expiratorischen** Perturbationsklassen im Durchschnitt deutlich **höher** war als in den inspiratorischen Abschnitten ( $\overline{SD}$  in  $pc_4$  bis  $pc_{10}$ : 0,26; in  $pc_1$  bis  $pc_3$ : 0,09). Bei diesem Probanden war die Variabilität von  $RMI(I)_1$  im Bereich der Phasenübergänge besonders stark ausgeprägt ( $SD$  in  $pc_4$ : 0,35;  $pc_8$ : 0,45 und  $pc_{10}$ : 0,29). Die gemessene Zunahme der Variabilität war nicht nur auf das erste inspiratorische Intervall nach Perturbation beschränkt, sondern bezog  $T(I)_2$  und  $T(I)_3$  (nicht abgebildet) mit ein ( $SD_{max}$  für  $T(I)_2 = 0,32$  bei  $pc_8$ , für  $T(I)_3 = 0,28$  bei  $pc_5$ ). Der Störungseffekt der motorischen Stimulation auf die Inspirationsphase hielt mit abnehmender Tendenz über mehrere Atemzyklen an (Tab. 9:  $rV(E)_{1,2,3} = 105, 79,3$  und  $58,2$ ). Im Gegensatz zur hohen Variabilität der Inspiration verhält sich die Expiration bei dieser Versuchsperson anders. Die Variabilitätsstärke von  $T(E)_1$  liegt sogar ganz leicht im negativen Bereich ( $rV_1 = -1,9$ ).

Insgesamt ließ sich bei der Atmung des Probanden **ct18** (Tab. 2) für das erste Expirationsintervall nach Stimulation eine Verkürzung um maximal 25% des Ruheintervalls feststellen. Der Effekt der Modulation war kurz, da er hauptsächlich die Dauer der unmittelbar von der Perturbation betroffenen Expirationsphase beeinflusste. Das erste perturbierte Inspirationsintervall wurde geringer als das entsprechende expiratorische Intervall moduliert. Es wies aber im Durchschnitt eine wesentlich höhere Variabilität als  $T(E)_1$  auf, welches durch die Kippung der Plattform eher stabilisiert wurde. Eine Steigerung der zeitlichen Variabilität war auch für die späteren Atemintervalle  $T_2$  und  $T_3$  festzustellen, wobei sowohl die Inspirations- als auch die Expirationsphasen hiervon betroffen waren. Bei dieser Versuchsperson konnten also kürzere und längere Effekte der Perturbation auf die Atmung festgestellt werden. Die beschriebenen Effekte hingen von der Perturbationsklasse und von der Art des untersuchten Atemintervalls ab.

### 3.2.1.2 Schwache Modulation und Stabilisierung als Merkmale der Atmung

In der zweiten Einzelfalldarstellung, eines CTRL1-Probanden (**ct16**, Tab. 2), konnte ein anderes Atemverhalten beobachtet werden. Die grafischen Ergebnisse (Abb. 10, **a** und **b**) zeigten ein insgesamt höheres Maß an respiratorischer Periodizität als bei dem Probanden **ct18**. Das stärkere „Übereinanderliegen“ der Atemzyklen drückte sich in **b** in höheren Amplituden der Mittelwertskurven und geringeren Standardabweichungen aus.

Die parametrischen Ergebnisse gaben die respiratorische „Stabilität“ der Versuchsperson gut wider. Die Verkürzung von  $T(E)_1$  gegenüber  $T(E)_u$  war bereits in  $pc_1$  am stärksten ( $\overline{RMI}(E)_{u,1} = 1,08$  und  $0,85$ ) und nahm dann in den höheren  $pc$  ab (Abb. 10, **c3**). Allerdings war die Verkürzung von  $T(E)_1$  im gesamten Perturbationsprofil deutlich geringer als bei der Versuchsperson **ct18** (Tab. 2). Dieser Unterschied drückte sich in einer geringeren, expiratorischen Modulationsstärke aus ( $rM_1$  bei **ct16**: 83,9 und 151,6 bei **ct18**, Tab. 7). Es zeigte sich auch hier eine Abnahme von  $rM$  in den späteren Expirations-



**Abbildung 10:** Schwache Modulation und Stabilisierung als Merkmale der Atmung von Proband **ct16** (Tab. 2). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 9.

phasen ( $rM_{2,3} = 31,4$  und  $27,8$ ). Beim Probanden **ct16** (Tab. 2) war die Variabilität von  $T(E)_1$  und  $T(E)_2$  bei mehreren  $pc$  im Vergleich zum ungestörten Intervall  $T(E)_u$  reduziert, sodass man insgesamt von einer Stabilisierung der Expiration durch die motorische Stimulation sprechen konnte (im Diagramm **c5** betrug  $SD(RMI(E))_{u,1} = 0,16$  und  $0,08$ ). Die Variabilitätsstärke von  $T(E)_1$  und  $T(E)_2$  nahm entsprechend negative Werte an ( $rV(E)_{1,2} = -27,2$  und  $-24,4$ ). Die numerisch-parametrischen Ergebnisse bestätigten die grafischen Aussagen. Die Standardabweichung der ungestörten Atemintervalle war höher, die Amplitude der Mittelwertskurve vor geringer als nach der Störung. Dieser Effekt ließ sich besonders in  $pc_{3,4,5}$ , also am Übergang von der Inspiration zur Expiration beobachten.

Die Inspirationsphasen zeigten ebenfalls eine im Vergleich zu Proband **ct18** (Tab. 2) schwächere Modulation. Es überwog insgesamt eine leichte Verkürzung von  $T(I)_1$ , die in  $pc_2$  am stärksten ausgeprägt war ( $\overline{RMI}(I, 2)_1 = 0,9$ ; Abb. 10, **c2**). Die inspiratorischen Modulationsstärken  $rM(I)_{1,2,3}$  unterschieden sich nicht stark ( $38,5$ ;  $10,8$  und  $19,1$ ). Sie waren allerdings deutlich geringer als bei Proband **ct18** (Tab. 7). Die Versuchsperson **ct16**, Tab. 2) zeigte bezüglich der Variabilität der Inspirationsphasen ein anderes Verhalten als **ct18**. Bei  $T(I)_1$  und  $T(I)_2$  konnte eine geringgradige Stabilisierung beobachtet werden (Tab. 9:  $rV_{1,2} = -9$  und  $-7$ ). Die Variabilitätszunahme von  $T(I)_1$  und  $T(I)_2$ , die bei **ct18** in den expiratorischen Perturbationsklassen beobachtet worden war, trat bei Proband **ct16** nicht auf (vergleiche **c4** in den Abb. 9 und 10). Die maximale Variabilität von  $T(I)_1$  wurde mit  $0,09$  in  $pc_5$  erreicht.

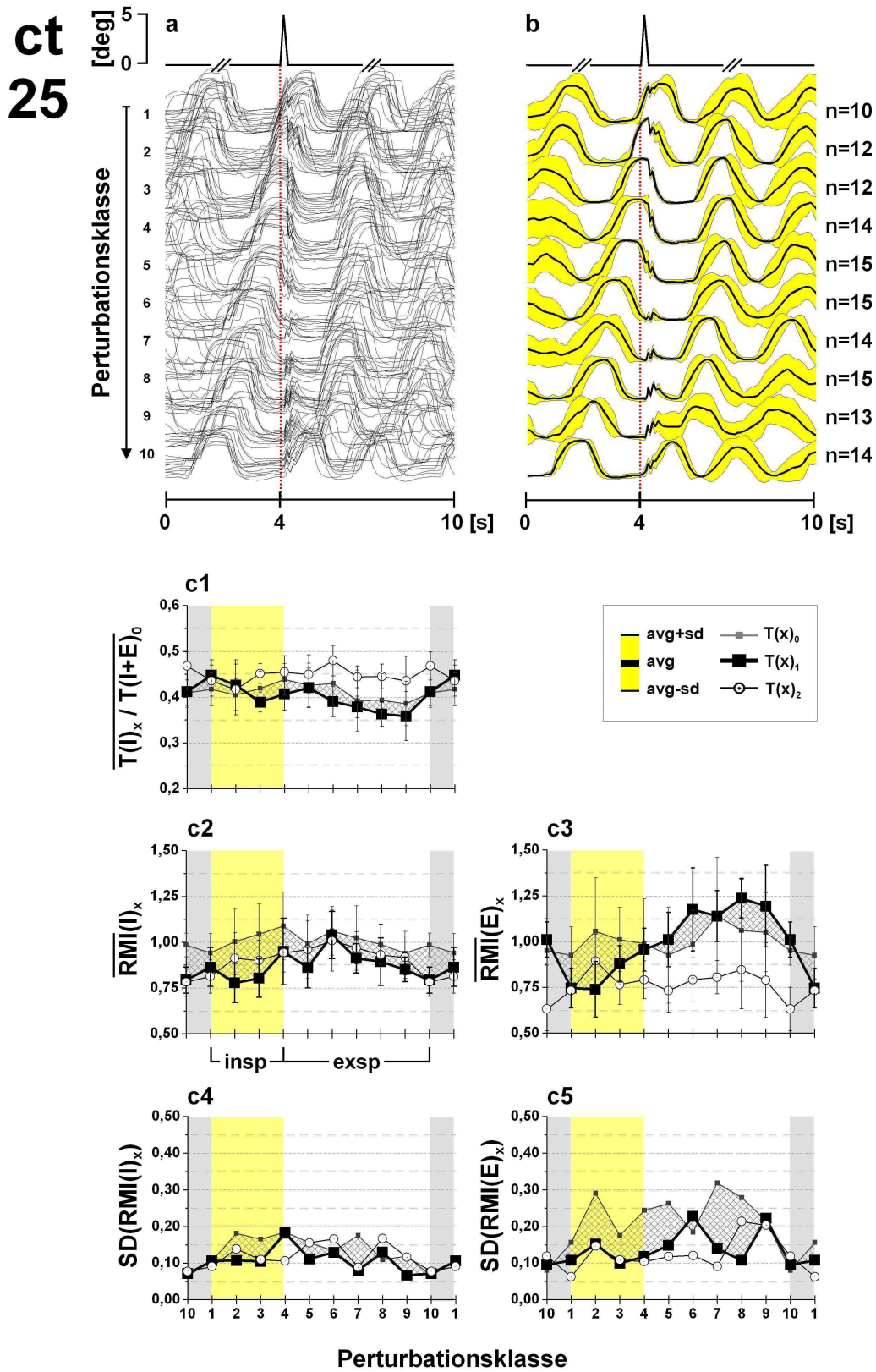
Zusammengefaßt ließ sich im Atemverhalten von **ct16** (Tab. 2) eine geringe Modulationsstärke der Inspirations- und Expirationsphasen erkennen. Allerdings war auch hier eine, wenn auch im Vergleich zu **ct18** (Tab. 2) schwache Tendenz zur Verkürzung des ersten Expirationsintervalls nach Stimulation festzustellen. Die Variabilität der ersten beiden gestörten Expirationsphasen war geringer als bei der ungestörten Phase. Somit induzierte die Perturbation in diesem Fall eine Stabilisierung der Expiration. Die Variabilität der entsprechenden Inspirationsphasen wurde von der Perturbation, anders als bei dem in Abschnitt 3.2.1.1 vorgestellten Reaktionsmuster, kaum beeinflusst.

### 3.2.1.3 Sehr starke Modulation und hohe Stabilität als Merkmale der Atmung

Als dritte Einzelfallstudie soll nun die Atmung eines CTRL2-Probanden (**ct25**, Tab. 2) vorgestellt werden. Die Ergebnisse der Auswertung beschreiben ein Atemverhalten, das einige der beschriebenen Merkmale der Versuchspersonen **ct18** und **ct16** (Tab. 2, sowie Abschnitte 3.2.1.1 und 3.2.1.2) miteinander verband.

Ähnlich wie bei **ct16** fiel bei diesem Probanden die deutlich höhere Schwankungsbreite der Atemzyklen **vor**, gegenüber der Atmung **nach** der Perturbation auf (Abb. 11, **a**). Dementsprechend waren die Standardabweichungen hoch und die Amplituden der Mittelwertskurven vor der Störung niedrig, während sich nach der Störung der gegenteilige Effekt in fast allen  $pc$  beobachten ließ (Abb. 11, **a**).

Im unmittelbaren Zeitbereich nach der Plattformkipfung zeigte sich ein sich häufig wiederholendes Muster (Abb. 11, **b**): Bei einer Perturbation in der späten Inspirationsphase



**Abbildung 11:** Sehr starke Modulation und hohe Stabilität als Merkmale der Atmung von Proband **ct25** (Tab. 2). Für weitere Erläuterungen Abb. 9.



( $pc_{2,3}$ ), sowie im Phasenwechsel von Inspiration zu Expiration ( $pc_{4,5}$ ) kam es mit einer Latenz von durchschnittlich 200 ms zu einer kurzen respiratorischen Reaktion, die insgesamt zwischen 200 und 300 ms dauerte, und aus einer Expiration und kurzen Inspiration bestand. Auffällig war, dass die eigentliche Expiration daraufhin früher auftrat, wodurch die Inspiration verkürzt wurde. Indem die Expiration im Vergleich zum entsprechenden, ungestörten Atemintervall ebenfalls verkürzt war, resultierte eine insgesamt kürzere Dauer des betroffenen Atemzyklus. Die entsprechenden Mittelwertskurven bestätigten diese Beobachtung (Abb. 11, b): In  $pc_2$  war der Effekt am stärksten ausgebildet. Bei Perturbationen innerhalb der Expiration, zeigte sich dieser „Atemreflex“ um so deutlicher, je näher die Stimulation an die Inspirationsphase des nächsten Atemzyklus „rückte“. Hierdurch wurde die Expiration verlängert. Im Gegensatz zur inspiratorischen Stimulation bestand der Reflex nun in meist mehreren, sehr kurzen Wechseln von Inspiration und Expiration, denen eine kurze Expiration folgte. Die maximale Ausprägung des Reflexes wurde in der prä-inspiratorischen Phase ( $pc_9$ ) erreicht, wo in einigen Durchläufen der Atemreflex nicht durch eine Expiration abgeschlossen wurde, sondern die Inspiration des nächsten Atemzyklus einleitete. Hierdurch nahm die Standardabweichung in der entsprechenden Mittelwertskurve von Abb. 11, b zu.

In den parametrischen Ergebnissen zeigte sich eine Verkürzung von  $T(I)_1$  und  $T(E)_1$ , wobei der Effekt bei der Expirationsphase überwog ( $\overline{RMI}(I, 1) = 0,86$ ;  $\overline{RMI}(E, 1) = 0,74$ ; Abb. 11, c2 und c3). Bereits in  $pc_3$  war die Verkürzung von  $T(E)_1$  geringer als bei der entsprechenden Inspirationsphase. Im weiteren Verlauf führte die Modulation von  $T(E)_1$  zu einer zunehmenden Verlängerung des Intervalls, wobei in  $pc_8$  der Maximalwert erreicht wurde:  $T(E)_1$  war hier gegenüber  $\overline{T}(E)_u$  um fast 25% verlängert ( $\overline{RMI}(E, 8)_1 = 1,24$ ). Die Inspirationsphase  $T(I)_1$  wurde hingegen in den expiratorischen  $pc$  eher wieder verkürzt ( $\overline{RMI}(I, 10)_1 = 0,78$ ). Diese gegenläufigen, modulatorischen Effekte von Inspiration und Expiration führten in  $pc_9$  zu einem Minimum des Inspirationsquotienten ( $IR_1 = 0,35$ , Abb. 11, c1). Die „Modulationsrichtung“ von  $T(E)_2$  war dagegen, über den Gesamtversuch betrachtet, relativ stabil und erreichte ihr Maximum in  $pc_{10}$  ( $\overline{RMI}(E, 10) = 0,63$ ). Auch  $T(I)_2$  war in  $pc_{10}$  gegenüber  $\overline{T}(I)_u$  am stärksten verkürzt. Die  $rM$ -Werte des Probanden **ct25** (Tab. 7) gaben die beschriebenen Verhältnisse gut wieder. Im ersten Atemzyklus nach Stimulation erreichten die Modulationsstärken der Inspirations- und Expirationsphase mit  $rM(I)_1 = 118,5$  und  $rM(E)_1 = 115,92$  hohe und fast gleiche Werte. Während bei  $T(I)_1$  nur eine Verkürzung durch die Perturbation induziert wurde, konnte bei  $T(E)_1$  sowohl eine verkürzende, als auch verlängernde Modulation beobachtet werden:  $+rM(E)_1 = 60,4$ ;  $-rM(E)_1 = 55,6$ . Im zweiten Atemzyklus nach der Störung nahm die Modulationsstärke der Expiration weiter zu ( $rM(E)_2 = 206,2$ ), während sie bei der Inspiration abfiel ( $rM(I)_2 = 76,4$ ).

Die Auswertung der Variabilität von  $T(I)$  und  $T(E)$  bestätigte, dass die Perturbation über mehrere  $pc$  zu einer Stabilisierung der Atmung führte (Abb. 11, c4 und c5). Proband **ct25** (Tab. 2) zeichnete sich im Vergleich zu den beiden anderen Probanden (**ct18** und **ct16**, Tab. 2) durch eine sehr hohe Variabilität der ungestörten Atmung aus ( $SD(RMI(I, 4)_u)_{max} = 0,18$ ;  $SD(RMI(E, 7)_u)_{max} = 0,32$ ). Dagegen lag die Variabilität von  $T(I, E)_{1,2}$  auf deutlich niedrigerem Niveau.  $SD(T(I)_1)$  erreichte am Phasenübergang

von Inspiration zu Expiration, bei  $pc_4$  ein Maximum von 0,18, während  $SD(RMI(E)_1)$  bei  $pc_6$  und  $pc_9$  zwei Maximalwerte annahm (0,23 und 0,22). Im zweiten Atemzyklus nach Perturbation ließ sich eine noch geringere Variabilität der untersuchten Intervalle feststellen. Die Variabilitätsstärken zeigten den stabilisierenden Einfluss der Perturbation auf die Atmung (Tab. 7). Vor dem Hintergrund der hohen Variabilität der ungestörten Atmung übertraf der Proband **ct25** die Versuchsperson **ct16** hinsichtlich der respiratorischen Stabilisierung ( $rV(E)_1 = -77,4$ ;  $rV(I)_1 = -31,1$ ). Auch bei **ct25** führte die Stimulation zu einer stärkeren Stabilisierung der Expiration als der Inspiration.

Zusammengefaßt konnte beim Probanden **ct25** eine starke Modulation der Inspirations- und insbesondere, wie bei den Versuchspersonen **ct16** und **ct18**, der Expirationsphasen beobachtet werden. Der modulatorische Effekt hielt aber im Gegensatz zu **ct16** und **ct18** länger an, indem er auch die  $T_2$ - und  $T_3$ -Intervalle betraf. Anders als bei Versuchsperson **ct18**, die auch ein relativ hohes Maß an Modulation aufwies, führte die Perturbation hier nicht zu einer Zunahme, sondern zu einer Abnahme der respiratorischen Variabilität. Auch dieser Effekt hielt über mehrere Atemzyklen an.

#### 3.2.1.4 Minimale Modulation und Variabilität eines cerebellären Patienten

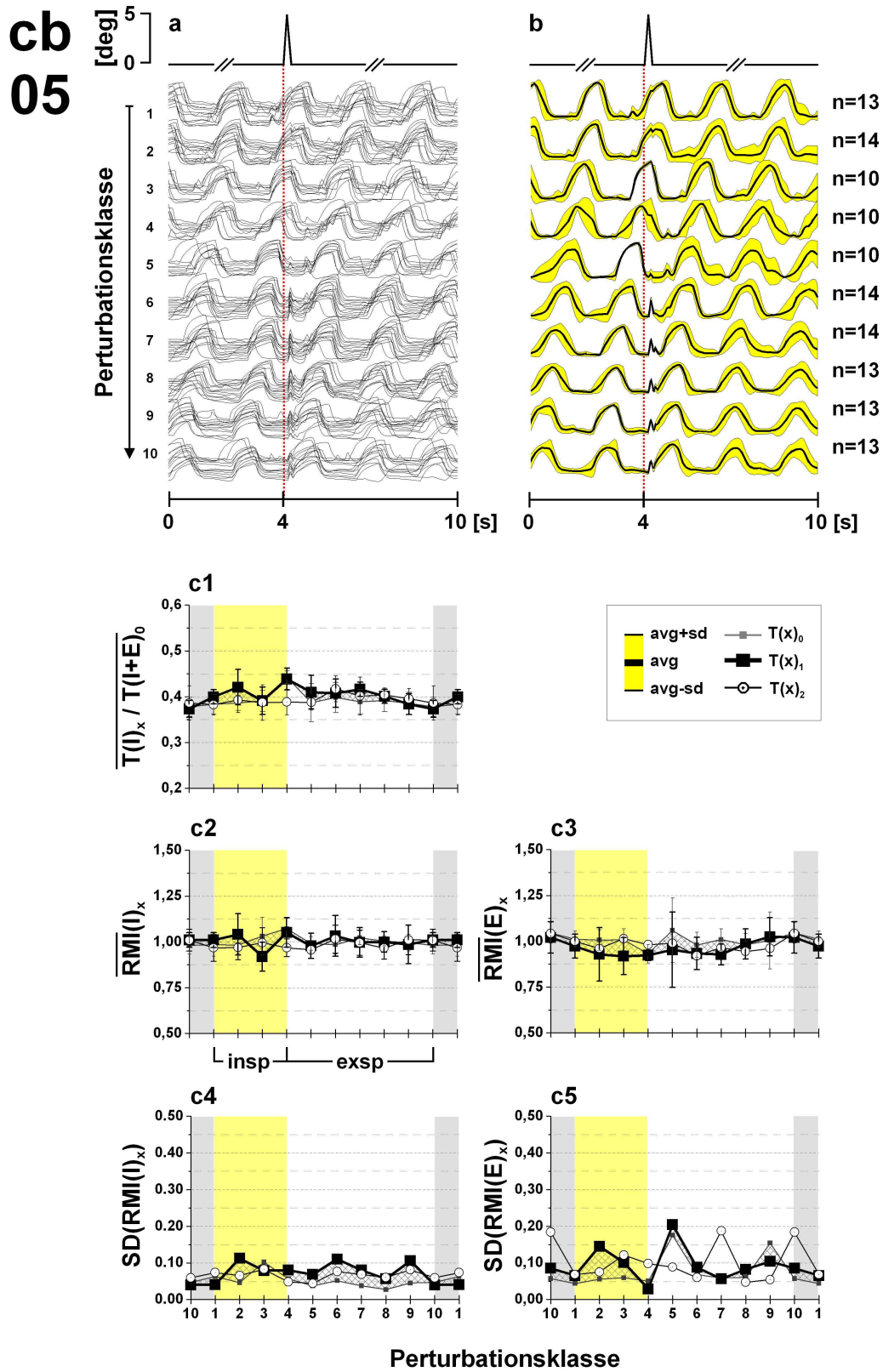
Im folgenden wird den drei gesunden Probanden ein Patient **cb05** (Tab. 2 und Tab. 3) mit einer alkoholtoxischen Kleinhirnatrophie gegenübergestellt. Der Ataxie-Score wies mit einem Gesamtwert von 61,5 auf eine schwere klinische Beeinträchtigung des Patienten hin. Die posturale Motorik (Stehen: 9; Schwanken: 6,5; Gehen: 3,5; Sitzen: 1), sowie die willkürmotorischen Funktionen (untere/obere Extremitäten 10/22) waren dabei besonders betroffen.

Der Patient unterschied sich bereits in der Ruhemessung von den gesunden Versuchspersonen **ct16**, **ct18** und **ct25** (Abschnitte 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.1.3) hinsichtlich der mittleren Dauer des inspiratorischen Atemzyklus (**cb05**:  $1,85 \pm 0,11$  s; **ct18**:  $2,67 \pm 0,35$  s; **ct16**:  $3,11 \pm 0,90$  s; **ct25**:  $3,31 \pm 0,66$  s), die im Vergleich deutlich kürzer und stabiler war.

Die grafischen Ergebnisse (Abb. 12, a und b) wiesen, ähnlich wie bei Proband **ct16** (Tab. 2), auf eine hohe Periodizität der Atmung hin. Anhand der sich kaum unterscheidenden Standardabweichungen der Mittelwertskurven vor und nach der Störung zeigte sich, dass die Perturbation beim Patienten kaum eine „Desynchronisation“ der Respiration induzierte. Nur in  $pc_{3,4,5}$  zeigte sich eine geringe Modulation der Atmung im Sinne einer Verkürzung der gestörten Expirationsphase  $T(E)_1$ . Bei den inspiratorischen Atemintervallen ließ sich hingegen kein modulatorischer Effekt beobachten.

Die parametrische Auswertung bestätigte den Eindruck eines sehr geringen Einflusses der Perturbation auf die Periodizität des Atemrhythmus (Abb. 12, c1–c5 und Tab. 7). In den inspiratorischen  $pc$  wurde eine leichte, relative Zunahme von  $R_1$  gegenüber  $R_u$  festgestellt, die durch eine geringe verkürzende Modulation der Expirationsphase  $T(E)_1$  bewirkt wurde (Abb. 12, c1 und c3).  $T(E)_2$  lag wieder auf dem „Niveau“ von  $T(E)_u$ . Auch die gestörten Inspirationsintervalle waren gegenüber  $T(I)_u$  kaum verändert (c2).





**Abbildung 12:** Sehr niedrige Modulation und Variabilität eines cerebellären Patienten (cb05, Tab. 2 und Tab. 3). Für weitere Erläuterungen siehe Abb. 9.

Die Variabilität der gestörten Inspirationsphasen war bei einer Stimulation innerhalb der Expiration geringfügig höher ( $SD(RMI(I)_1)$  in  $pc_6$ : 0,11 und  $pc_9$ : 0,11) als die der ungestörten Intervalle ( $SD(RMI(I)_u)$  in  $pc_6$ : 0,05; in  $pc_9$ : 0,04). Die Variabilität von  $T(E)_1$  verhielt sich genau umgekehrt, indem sie bei einer Stimulation innerhalb der Inspiration leicht über der Variabilität von  $T(E)_u$  lag ( $SD(RMI(E)_1)$  in  $pc_2$ : 0,14;  $pc_3$ : 0,10, entsprechende Werte der ungestörten Intervalle: 0,06 in  $pc_2$  und  $pc_3$ ). In den expiratorischen  $pc$  fiel auf, dass  $T(E)_1$  der schwankenden Variabilität von  $T(E)_u$  folgte ( $SD(RMI(E)_u)$  in  $pc_4$ : 0,05; in  $pc_5$ : 0,21). Die mittlere, respiratorische Variabilität der gestörten Atemphasen von Patient **cb05** war mit der von Versuchsperson **ct16** (Tab. 2) vergleichbar (**cb05**:  $\overline{SD}(RMI(I)_1) = 0,08 \pm 0,02$ ;  $\overline{SD}(RMI(E)_1) = 0,10 \pm 0,05$ ; **ct16**:  $0,07 \pm 0,02$  und  $0,10 \pm 0,03$ ).

Die Modulationsstärke des cerebellären Patienten war insgesamt sehr gering und lag für  $T(I)_1$  und  $T(E)_1$  sogar noch niedriger als bei den entsprechenden Atemintervallen von Versuchsperson **ct16** (**cb05**:  $rM(I)_1 = 21,2$ ;  $rM(E)_1 = 44,2$ ; Tab. 7). Die  $rV$ -Werte des Patienten waren ebenfalls niedrig ( $rV(I)_1 = 27,5$ ;  $rV(E)_1 = 20,2$ ; Tab. 9).

Insgesamt ließ sich bei dem Patienten **cb05** (Tab. 2) nur ein minimaler, nicht signifikanter Einfluss der Perturbation auf die Dauer und zeitliche Variabilität der Atemintervalle feststellen. Die Atmung als rhythmischer, motorischer Prozeß zeichnete sich also hier durch ein hohes Maß an „Autonomie“ gegenüber unerwarteten, posturalen Störungen aus.

### 3.2.2 Reaktionen der Standmotorik

Bei der Auswertung der TA- und des CVP-Antworten zeigte sich bei den Versuchspersonen **ct16**, **ct18** und **ct25** (Tab. 2) ein im Prinzip gleichartiges Reaktionsmuster. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Ergebnisse des Probanden **ct18** besprochen (Für die Ergebnisse der beiden anderen Probanden und des cerebellären Patienten siehe Tab. 6). Die GA-Reaktionen wurden nicht parametrisch ausgewertet, da der bei den Probanden vorhandene, hohe Ruhetonus dieses Muskels eine zuverlässige Detektion des Kontraktionsbeginns nicht erlaubte.

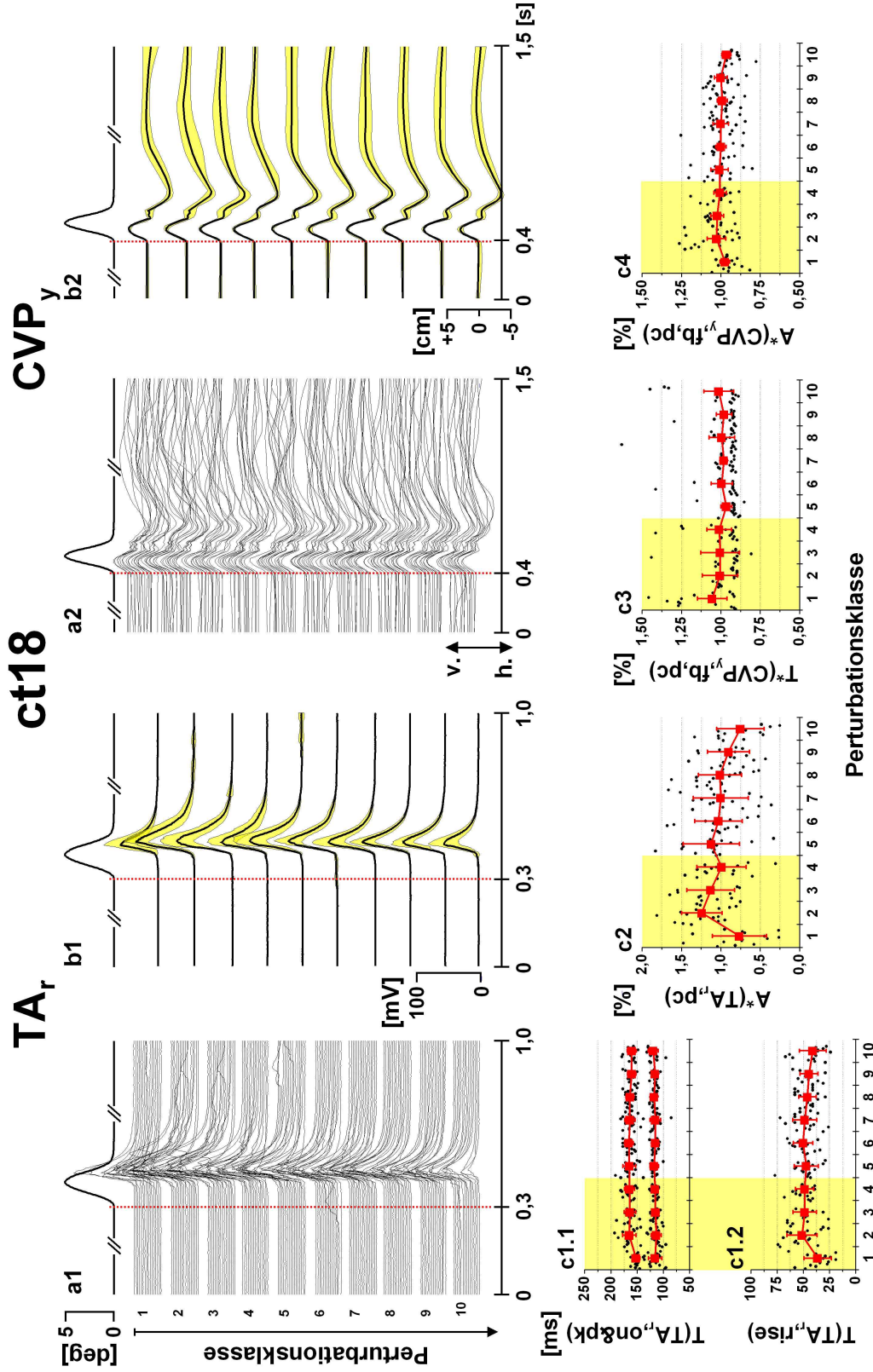
#### 3.2.2.1 Fehlende Atemphasenabhängigkeit der Standmotorik

Die Latenzen bis zum Beginn der  $TA_r$ -Reaktion ( $T(TAr_{on}) = 116,1 \pm 8,2$  ms), sowie die Anstiegszeiten bis zum Erreichen der maximalen Reflexamplitude ( $T(TAr_{rise}) = 46,4 \pm 11,7$  ms) waren sehr konstant (Abb. 13, a1). In den Mittelwertskurven zeigte sich dies an geringen Standardabweichungen bei Reaktionsbeginn und Anstieg (b1). Die geringe Streuung des Punktdiagramms sowie die geringen Standardabweichungen der Mittelwertskurve in c1.1 bestätigten die Konstanz der Muskelantworten im Gesamtversuch. Mit zunehmender Versuchsdauer zeigte  $T(TAr_{rise})$  eine leicht abnehmende Tendenz, wobei die Anstiegszeit allerdings in  $pc_1$  am niedrigsten war (Abb. 13, c1.2 und Tab. 6, ct18)<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Aufgrund der technischen Gegebenheiten des Versuchsablauf sind die Daten bei  $pc_1$  möglicherweise nicht repräsentativ.

RMI und SD(RMI) bei einzelnen Probanden																	
A	pc	$T(I)_x$								$T(E)_x$							
		x=0	±SD	x=1	±SD	x=2	±SD	x=3	±SD	x=0	±SD	x=1	±SD	x=2	±SD	x=3	±SD
I	1	100,5	7,3	92,1	13,0	104,1	19,8	103,6	26,3	100,5	7,3	92,1	13,0	104,1	19,8	103,6	26,3
	2	97,3	9,2	91,1	8,8	95,7	7,6	97,0	7,4	97,3	9,2	91,1	8,8	95,7	7,6	97,0	7,4
	3	94,6	8,9	96,5	7,1	95,0	9,2	97,6	7,8	94,6	8,9	96,5	7,1	95,0	9,2	97,6	7,8
	4	100,8	13,4	103,3	35,2	95,4	13,8	95,5	12,7	100,8	13,4	103,3	35,2	95,4	13,8	95,5	12,7
E	5	101,5	8,9	98,9	24,5	98,4	17,0	101,9	28,1	101,5	8,9	98,9	24,5	98,4	17,0	101,9	28,1
	6	102,5	13,8	92,1	18,6	103,3	25,1	104,3	28,1	102,5	13,8	92,1	18,6	103,3	25,1	104,3	28,1
	7	99,5	6,1	107,8	16,2	102,4	20,7	102,1	19,1	99,5	6,1	107,8	16,2	102,4	20,7	102,1	19,1
	8	101,7	9,3	118,8	44,8	109,8	32,2	102,0	9,3	101,7	9,3	118,8	44,8	109,8	32,2	102,0	9,3
	9	101,7	9,1	94,7	11,4	95,1	14,8	98,7	8,9	101,7	9,1	94,7	11,4	95,1	14,8	98,7	8,9
	10	101,9	7,2	102,8	29,1	111,6	26,9	100,6	9,2	101,9	7,2	102,8	29,1	111,6	26,9	100,6	9,2
mittelw.		100,2	9,3	99,8	20,9	101,1	18,7	100,3	15,7	100,2	9,3	99,8	20,9	101,1	18,7	100,3	15,7
±SD		2,5	2,5	8,7	12,3	6,2	7,8	2,9	8,8	2,5	2,5	8,7	12,3	6,2	7,8	2,9	8,8
B																	
I	1	97,5	5,2	97,4	6,7	98,2	3,6	105,9	21,2	101,5	16,3	84,4	8,6	96,1	12,6	94,8	9,1
	2	101,9	15,3	91,0	8,7	97,7	6,6	97,0	4,9	107,2	10,2	90,4	11,2	105,3	7,0	106,4	21,1
	3	94,2	7,4	96,6	8,6	99,2	7,6	98,2	8,3	101,6	11,1	88,1	12,9	101,7	11,2	104,8	15,7
	4	98,6	3,8	96,3	4,3	95,6	4,5	94,3	4,5	102,4	17,6	87,8	7,8	101,5	14,2	91,2	7,5
E	5	98,6	5,4	96,7	8,7	98,1	10,4	96,4	5,4	95,8	14,4	90,2	9,7	106,5	15,1	94,7	17,4
	6	102,0	7,7	94,1	5,6	97,4	6,0	105,6	26,2	102,9	7,7	93,8	9,1	102,5	11,3	102,9	29,6
	7	99,6	6,7	96,5	5,9	100,7	6,8	101,4	9,9	99,9	10,9	94,2	14,2	100,8	11,4	95,7	8,5
	8	100,9	7,5	96,5	5,8	100,3	6,9	101,9	12,5	99,7	6,7	94,0	5,6	96,3	5,1	97,4	9,4
	9	104,2	9,2	94,4	5,3	102,1	7,2	105,6	17,9	104,3	26,9	104,0	13,2	93,9	8,1	99,4	11,6
	10	99,2	5,1	98,5	5,6	101,0	6,4	112,5	28,6	96,6	10,4	105,1	7,7	91,1	9,7	95,4	9,4
mittelw.		99,7	7,3	95,8	6,5	99,0	6,6	101,9	13,9	101,2	13,2	93,2	10,0	99,6	10,6	98,3	13,9
±SD		2,8	3,2	2,1	1,6	2,0	1,8	5,6	9,0	3,4	6,0	6,7	2,8	5,0	3,1	5,0	7,1
C																	
I	1	94,1	10,6	86,4	10,6	81,3	9,1	90,8	13,7	92,5	15,6	74,6	10,8	73,3	6,3	85,8	13,6
	2	100,2	18,1	77,8	10,7	91,3	13,9	89,9	12,5	105,6	29,1	73,9	15,2	89,4	14,6	89,3	16,3
	3	104,4	16,5	80,3	10,5	90,0	10,9	93,4	13,9	101,1	17,5	87,8	9,9	76,5	10,9	94,0	24,4
	4	108,8	18,4	94,9	18,2	94,2	10,6	98,7	10,0	99,0	24,4	95,6	11,8	79,1	10,4	90,1	8,0
E	5	99,1	15,6	86,2	11,1	95,9	15,6	107,0	17,9	92,6	26,3	101,0	14,9	73,2	11,8	87,5	18,3
	6	106,2	13,4	103,9	12,9	100,8	16,6	109,9	14,9	98,5	18,5	117,5	22,7	79,2	12,1	90,2	19,4
	7	102,3	17,6	91,2	8,0	96,9	8,9	100,2	16,9	114,1	31,9	113,9	13,9	80,5	9,1	94,8	12,1
	8	98,8	10,9	89,3	13,0	93,1	16,7	101,2	16,7	106,1	27,9	123,7	10,8	84,6	21,4	88,8	13,6
	9	94,0	12,0	85,1	6,7	91,7	11,6	88,6	9,9	105,0	21,6	119,3	22,2	78,9	20,4	91,9	16,9
	10	98,4	6,4	79,3	7,1	78,2	7,7	90,4	8,1	95,0	8,0	101,1	9,6	63,1	11,9	83,3	11,9
mittelw.		100,6	14,0	87,4	10,9	91,3	12,2	97,0	13,4	100,9	22,1	100,8	14,2	77,8	12,9	89,6	15,5
±SD		4,8	4,0	7,9	3,4	6,9	3,3	7,5	3,3	6,9	7,3	18,0	4,8	7,1	4,7	3,5	4,6
D																	
I	1	98,5	6,3	101,0	4,1	96,7	7,4	100,3	7,1	101,2	4,4	97,3	6,6	99,9	6,8	95,1	7,2
	2	98,3	4,6	104,1	11,3	96,9	6,6	98,6	7,3	100,7	5,6	92,8	14,5	96,1	7,5	100,9	7,4
	3	103,1	10,2	92,0	7,9	99,5	8,3	102,0	8,1	100,8	5,9	91,9	10,1	101,4	12,2	100,4	7,7
	4	107,2	5,6	105,1	8,1	96,8	4,8	99,5	10,3	93,1	5,0	92,4	2,9	98,1	9,8	101,4	11,8
E	5	99,1	3,8	97,8	6,9	95,7	4,4	98,1	6,5	105,9	17,5	95,4	20,4	98,9	8,9	97,3	9,0
	6	98,5	5,2	103,3	11,1	101,5	7,7	96,7	4,5	98,0	6,9	93,3	8,8	92,1	6,0	96,8	7,5
	7	102,2	3,8	99,7	8,0	99,6	6,9	97,0	4,6	100,9	5,9	92,8	5,7	96,5	18,8	95,9	6,7
	8	100,4	2,7	100,0	5,7	96,6	6,0	98,7	5,7	98,1	6,0	98,5	8,3	94,4	4,7	99,4	7,7
	9	99,6	4,5	98,6	10,6	101,1	8,1	98,3	3,7	100,4	15,5	102,5	10,4	96,1	5,4	100,3	5,1
	10	98,0	4,7	101,1	4,0	101,0	6,0	99,4	6,0	104,6	5,7	102,1	8,5	104,3	18,4	100,1	5,6
mittelw.		100,5	5,1	100,3	7,8	98,5	6,6	98,8	6,4	100,4	7,9	95,9	9,6	97,8	9,9	98,8	7,6
±SD		2,9	2,1	3,8	2,7	2,2	1,3	1,6	2,0	3,6	4,6	4,0	4,9	3,5	5,1	2,3	1,9

**Tabelle 5:** Auswertung der Atmung der Probanden **ct18**, **ct16**, **ct25** und des cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2 und 3). Die Tabelle faßt pro Perturbationsklasse (*pc*) den respiratorische Modulationsindex (*RMI*) und dessen Standardabweichung (*SD(RMI)*) der ersten drei inspiratorischen ( $T(I)_x$ , linke Seite, hellgelb unterlegt) und expiratorischen ( $T(E)_x$ , rechte Seite) Atemintervalle zusammen. Zusätzlich wurden für jede Versuchsperson die perturbationsklassenübergreifenden Mittelwerte und Standardabweichungen ermittelt (gelb unterlegt)



**Abbildung 13:** Die Darstellung enthält die grafischen und parametrischen Ergebnisse der TAR- und CVPy-Auswertung von Proband **ct18**. Der obere Abschnitt zeigt die grafischen Ergebnisse. Bei der Darstellung wurden Zeitausschnitte aus den Daten gewählt. Für die Muskelantworten wurde ein Zeitfenster von 1 s benützt, wobei die Kippung der Plattform bei 0,3 s begann. Aufgrund der längeren Dauer der CVPy-Antworten wurde ein breiteres Fenster von 1,5 s mit einer Stimulation bei 0,4 s verwendet. Der Stimulationsbeginn wurde rot eingetragen. Die Mittelwertkurven wurden mit den Standardabweichungen jeweils rechts von den Wasserfalldiagrammen abgebildet. Im unteren Bildbereich zeichnet das Diagramm **c1.1** die mittleren Latenzen bis zum Einsetzen der Muskelreaktion  $\bar{T}(TA_{rise})$  sowie bis zum Erreichen der maximalen Reflexamplitude  $\bar{T}(TA_{pk})$  als Funktion von *pc*. Zusätzlich wurden Punktdiagramme verwendet, um die in den einzelnen Durchläufen gemessenen Latenzen darzustellen. Analog dazu wurden in **c1.2**, die aus  $T(TA_{rise})$  und  $T(TA_{pk})$  errechneten Anstiegszeiten  $T^*(TA_{rise})$ , und in **c2** die an  $\bar{A}(TA_{rise})$  normierten, muskulären Reflexamplituden  $A^*(TA_{rise})$  dargestellt. In **c3** wurden die an  $\bar{T}(CVP_{fb,fb})$  normierten und gemittelten Zeitintervalle  $\bar{T}^*(CVP_{fb,fb})$ , sowie in **c4** die normierten Amplitudenwerte abgebildet.



Parameter der Standmotorik bei einzelnen Probanden																							
A	TA <sub>r</sub>				TA <sub>i</sub>				CVP <sub>x</sub>				CVP <sub>y</sub>				2s - traj						
	T(on) [ms]	±SD	T(rise) [ms]	±SD	Ampl. [%]	±SD	T(on) [ms]	±SD	T(rise) [ms]	±SD	Ampl. [%]	±SD	T(r) [ms]	±SD	T(fb) [ms]	±SD	Ampl. [%]	±SD	Traj. [%]	±SD			
I	1	115,88	12,81	36,38	13,04	76,50	34,48	117,75	10,31	40,19	9,20	84,42	19,02	706,08	355,43	76,22	16,82	293,76	49,63	94,94	6,17		
	2	113,63	9,51	51,26	14,33	124,33	25,74	118,89	8,99	58,74	20,50	156,90	48,03	452,72	192,27	128,57	43,14	268,17	59,43	105,46	11,79		
	3	115,14	6,95	48,64	11,22	112,92	30,45	118,36	5,90	48,79	19,67	114,01	30,26	627,60	337,11	110,00	44,36	267,43	64,95	104,65	8,03		
	4	115,87	5,40	48,73	8,68	99,19	31,41	118,60	7,69	46,93	11,47	101,55	36,58	514,56	353,62	94,45	37,33	270,40	41,39	100,97	7,83		
	5	117,56	8,00	47,19	11,35	112,20	35,91	117,81	4,81	48,13	14,99	98,24	28,19	699,52	344,21	134,30	100,59	246,56	18,51	101,71	10,92		
	6	115,47	5,59	50,27	9,26	103,13	30,15	118,33	7,87	47,00	13,05	91,68	29,68	826,88	499,22	99,20	16,53	261,92	36,18	99,95	6,46		
	7	115,16	10,21	48,63	11,54	100,08	35,07	119,11	10,80	46,58	14,45	82,86	31,90	594,82	301,91	84,71	30,17	255,03	11,20	100,11	9,93		
	8	117,58	4,85	46,05	8,21	101,00	27,43	117,26	8,31	44,53	12,03	93,41	27,97	646,48	351,77	90,92	33,80	262,23	43,03	98,21	6,41		
	9	115,73	4,99	44,60	8,51	90,23	26,75	121,80	9,81	38,67	12,87	81,80	30,76	549,12	235,74	88,87	32,40	254,24	26,30	100,07	8,00		
	10	119,27	9,61	41,00	12,85	75,26	30,21	115,87	8,53	45,67	13,40	88,38	30,25	609,60	487,11	92,69	51,64	272,16	49,83	93,02	5,88		
mittelw. ± SD				116,1	8,2	46,4	11,7	100,00	33,49	118,4	8,5	46,7	15,2	100,0	38,7	622,7	345,8	100,0	40,7	265,2	40,0	99,9	8,1
B	1	113,80	8,02	46,00	8,99	98,33	98,33	119,00	9,72	47,20	12,41	102,70	25,52	494,40	276,71	115,90	49,30	278,80	87,81	110,86	16,85	110,74	19,07
	2	110,33	8,56	65,83	8,96	155,19	155,19	115,45	5,15	59,45	7,16	148,89	33,50	528,91	237,45	143,48	105,00	380,55	239,51	109,46	28,97	115,31	31,46
	3	115,67	9,22	57,33	17,63	112,90	112,90	118,67	8,02	49,33	11,61	102,73	18,56	534,83	319,00	116,95	39,51	326,17	65,87	113,35	24,86	106,01	14,24
	4	113,57	9,09	59,71	10,61	101,17	101,17	117,14	5,48	53,71	11,06	103,65	27,55	617,57	331,90	92,87	48,05	305,57	79,74	99,72	12,60	99,61	12,15
	5	117,33	9,09	49,47	12,93	106,87	106,87	117,33	7,84	48,53	9,64	109,45	38,49	562,67	422,77	87,25	36,44	266,00	48,66	97,25	11,63	92,99	8,70
	6	108,27	8,91	57,33	10,10	94,73	94,73	113,20	4,71	56,93	10,33	109,10	34,08	697,73	261,30	104,41	48,53	264,13	93,70	96,49	13,95	96,68	11,49
	7	108,43	15,40	58,86	21,42	84,92	84,92	119,43	6,68	50,71	11,57	88,84	28,21	709,57	407,18	68,41	19,92	272,86	59,37	95,52	12,19	95,12	8,14
	8	108,67	11,73	57,20	17,35	84,25	84,25	117,60	10,34	49,07	14,14	82,45	27,43	710,40	445,63	91,84	25,47	297,20	94,55	95,82	15,52	98,05	9,24
	9	96,46	15,08	61,08	18,97	84,02	84,02	121,23	6,08	44,77	11,12	74,72	20,37	719,85	511,97	95,24	26,63	317,08	81,29	95,07	10,40	98,37	8,36
	10	107,29	12,66	60,86	16,52	86,72	86,72	118,14	6,63	50,14	14,60	87,23	21,84	810,00	469,10	103,80	35,26	280,14	96,47	92,75	12,86	96,07	9,70
mittelw. ± SD				109,9	12,1	57,5	15,5	100,00	35,67	117,7	7,3	51,0	11,9	100,0	33,3	638,6	368,3	102,0	43,4	298,8	94,7	100,6	16,0
C	1	134,13	10,07	52,00	14,24	99,44	21,04	132,53	6,39	48,67	9,99	103,35	35,27	834,00	570,15	115,34	42,43	305,07	107,91	90,62	13,20	90,09	15,42
	2	126,80	2,11	55,73	16,03	109,50	10,03	129,33	4,51	50,40	15,44	108,53	24,58	850,67	515,28	117,75	27,33	196,27	94,43	99,91	4,82	104,89	3,74
	3	131,20	8,13	46,13	8,93	101,61	20,13	132,53	6,99	54,40	15,07	114,23	27,15	729,33	529,15	87,53	21,59	227,60	311,38	99,37	7,97	100,08	8,98
	4	127,08	9,00	51,54	14,10	109,66	8,76	128,46	4,48	52,15	9,85	107,30	27,38	903,08	475,67	104,79	42,39	132,00	64,66	98,31	6,89	100,67	9,33
	5	127,80	2,74	56,20	10,52	107,13	10,54	127,80	6,49	52,00	12,26	122,14	18,26	834,00	519,14	80,89	21,81	128,60	60,37	99,73	10,39	99,49	7,99
	6	125,67	6,65	50,50	17,40	100,21	13,10	130,50	10,93	50,50	6,78	105,13	31,54	1095,17	555,28	97,92	31,86	123,50	60,72	103,99	9,87	104,05	7,11
	7	127,50	2,58	54,17	11,13	94,87	20,27	130,50	8,32	55,33	7,97	86,94	37,50	884,50	408,89	92,85	27,21	113,83	45,59	108,56	14,82	104,23	9,52
	8	132,00	11,47	52,17	13,17	99,98	28,18	134,17	13,97	53,17	16,28	97,29	40,06	780,50	414,86	110,22	44,17	99,33	8,75	113,43	15,82	109,50	12,07
	9	126,00	10,47	53,27	12,50	99,70	20,24	128,36	8,19	50,73	9,60	83,64	35,25	783,82	573,60	95,57	32,15	100,00	4,00	108,81	15,83	106,77	11,89
	10	147,45	11,28	47,64	11,06	73,42	32,00	141,45	14,29	51,27	17,76	63,61	45,22	859,27	369,02	88,80	22,73	231,45	137,71	75,72	15,15	80,24	15,20
mittelw. ± SD				130,6	7,5	51,9	12,9	99,55	18,43	131,6	8,5	51,9	12,1	99,2	32,2	855,4	493,1	99,2	31,4	165,8	89,6	99,8	11,5
D	1	138,00	58,91	43,82	12,82	103,79	38,43	159,00	52,20	87,86	50,36	129,89	98,54	605,85	287,63	98,15	27,70	640,31	427,06	108,78	28,96	119,94	26,54
	2	142,50	44,40	56,33	49,83	121,58	49,81	159,00	52,20	87,86	50,36	129,89	98,54	655,14	363,86	89,80	21,86	399,71	213,93	114,28	27,04	118,20	19,91
	3	193,33	96,07	47,33	16,40	133,05	70,55	161,60	47,39	59,20	27,12	83,78	48,75	620,60	330,44	102,54	27,28	379,20	94,25	124,37	35,41	128,36	36,17
	4	161,33	78,64	53,78	24,42	99,97	25,09	178,40	47,50	68,60	48,90	70,20	24,64	634,20	505,17	86,58	8,87	615,60	412,90	114,70	23,55	117,61	20,34
	5	130,33	42,21	31,00	13,19	68,96	16,01	155,00	45,00	81,00	64,47	76,19	59,59	812,40	254,73	90,28	17,30	457,60	235,60	99,25	10,83	91,26	16,35
	6	185,82	67,02	52,18	15,50	110,73	46,07	196,57	27,12	78,00	39,00	100,00	32,74	851,29	364,30	102,16	23,35	412,86	50,89	97,69	19,10	90,74	13,64
	7	212,40	63,38	53,40	46,31	109,65	54,28	193,86	22,07	87,29	47,71	110,50	68,20	798,14	230,10	108,92	26,89	389,71	70,99	92,69	16,12	92,82	17,96
	8	220,57	53,26	40,00	29,69	101,85	46,14	194,31	30,46	60,15	23,20	79,10	35,23	608,31	290,04	107,52	28,08	496,62	189,46	81,65	11,80	78,86	13,79
	9	173,33	82,70	34,50	16,65	70,35	41,40	201,85	26,27	69,38	55,42	105,90	61,17	749,54	358,53	107,96	16,74	484,31	289,54	89,33	24,24	90,08	23,05
	10	138,55	53,79	32,36	16,49	74,25	21,63	200,62	41,29	75,69	44,86	93,03	60,77	670,92	491,62	99,55	18,58	441,69	171,31	85,43	8,85	80,60	11,11
mittelw. ± SD				168,6	70,0	45,0	28,3	100,00	46,93	181,0	42,9	76,2	45,9	100,0	66,0	680,6	347,6	99,3	21,7	471,8	215,6	100,8	20,6

**Tabelle 6:** Parametrische Auswertung der standmotorischen Reaktionen der Probanden **ct16**, **ct18**, **ct25** und des Probanden **cb05** (Tab. 2 und 3). Die Tabelle stellt die Ergebnisse der  $TA_r$ - und  $TA_i$ -Auswertung, die Analyse der frontalen ( $CVP_x$ ) und sagittalen ( $CVP_y$ ) Körperschwerpunktstrajektorien, sowie die Daten des Körperschwerpunktstrajektors für die ersten 2 s nach der Perturbation pro  $pc$  dar. Zusätzlich wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen über alle  $pc$  berechnet (gelb unterlegt).

Ebenso ließ sich mit zunehmender *pc* eine Abnahme der maximalen Reflexamplitude beobachten, wobei die höchsten Amplituden in *pc*<sub>2</sub> erreicht wurden ( $\overline{A^*}(TA_r)$  in *pc*<sub>2</sub>: 1,24 und 0,75 in *pc*<sub>10</sub>).

Dieser Effekt war aber nicht auf eine Atemphasenabhängigkeit der Muskelantwort zurückzuführen, sondern musste, wie in früheren Arbeiten beschrieben, als ein nicht-assoziativer Adaptationsprozeß der Standmotorik bei repetitiver Stimulation angesehen werden (siehe Diskussion, Abschnitt 4.1.4). In den grafischen und parmetrischen Ergebnissen von Versuchsperson **ct18** war eine atemphasenabhängige Modulation der Antwortlatenzen, der Anstiegszeiten und der muskulären Reflexamplitude, sowie der Variabilität dieser Parameter nicht festzustellen.

Bei den *CVP<sub>y</sub>*-Antworten der Versuchsperson **ct18** (Abb. 13, a2 und Tab. 6) wurde ein stets wiederkehrendes Reaktionsmuster beobachtet: Der Beginn der Plattformkipfung induzierte eine anteriore Verschiebung des Körperschwerpunktes. Nach einer kurzen Latenz von  $101 \pm 2,4$  ms erreichte der Körperschwerpunkt seine maximale anteriore Auslenkung und wurde dann durch die gegenläufige Bewegung der Plattform nach posterior verschoben. Nach  $366 \pm 43,4$  ms wurde die maximale posteriore Position erreicht. Von hier aus bewegte sich der Körperschwerpunkt wieder zurück in die Ausgangsposition. Die geringen Standardabweichungen der Mittelwertkurven in **b2** sowie die Latenz- und Amplitudenwerte in **c3** und **c4** bestätigten, dass die *CVP<sub>y</sub>*-Reaktionen in allen *pc* sehr konstant waren.

Anhand der vorgestellten Daten von Versuchsperson **ct18** und den tabellarisch aufgeführten Daten der beiden anderen Probanden **ct16** und **ct25** (Tab. 6) konnte sowohl in den Muskelantworten als auch in der globalen, motorischen Reaktion keine entscheidende Atemphasenabhängigkeit der standmotorischen Reaktionen festgestellt werden. In den parmetrischen Ergebnissen der TA-Auswertung fand sich stets ein ähnliches „habituaives“ Antwortverhalten. Dagegen unterschied sich der cerebelläre Patient **cb05** durch seine längeren TA-Latenzen deutlich von den gesunden Probanden, wobei auch hier eine Atemphasenabhängigkeit der Reaktionen nicht nachzuweisen war.

### 3.3 Gruppendaten aus dem Paradigma „Perturbation“

#### 3.3.1 Antwortverhalten der Atmung im Gruppenvergleich

Bei den in Abschnitt 3.2 vorgestellten Einzelfällen wurden deutliche interindividuelle Unterschiede in der Reaktion der Atmung auf unerwartete, motorische Störungen sichtbar. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Phänomene der Modulation und Variabilität unabhängig voneinander verhielten. So ging bei manchen Probanden eine starke Modulation der Atemphasen mit einer Abnahme der Variabilität einher (Proband **ct25**, Abschnitt 3.2.1.3). Bei anderen Probanden hingegen wurde ein starker modulatorischer Effekt zusammen mit einer deutlichen Zunahme der Variabilität beobachtet (Proband **ct18**, Abschnitt 3.2.1.1). Aufgrund dieser verschiedenen Kombinationen von Merkmalsausprägungen war eine Gruppenunterteilung der Versuchspersonen gemäß klar umgrenzter Adaptationsstrategien nicht sinnvoll. Daher werden im folgenden die Ergebnisse der Gruppenuntersuchungen bezüglich

Modulation und Variabilität der Atmung getrennt besprochen.

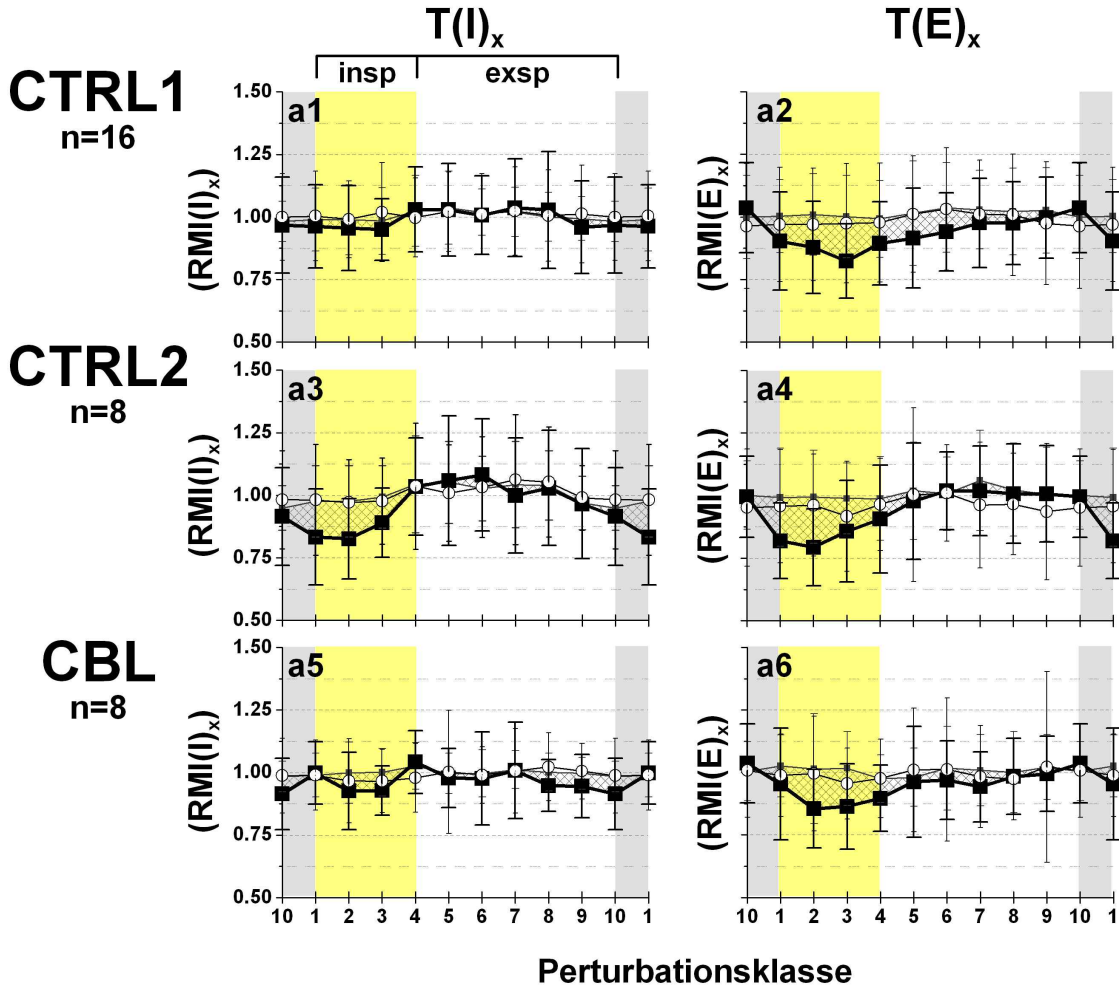
In allen Studiengruppen konnte ein deutlicher Effekt der unerwarteten Plattformkipfung auf die Dauer der Inspirations- und Expirationsphase beobachtet werden. Dieser Effekt war sowohl vom Zeitpunkt der plattforminduzierten Störung innerhalb des Atemzyklus als auch von der untersuchten Atemphase abhängig. Bei einigen Versuchspersonen konnte eine starke Modulation der Atmung induziert werden, während bei anderen eine respiratorische Reaktion kaum oder gar nicht festzustellen war. Aus diesem Grund wurde eine Auswertung durchgeführt, die diese interindividuelle Streuung berücksichtigte (Abb. 15 und 17). Um auf Gruppenniveau die Anfälligkeit der Analyse gegenüber „Ausreißern“ zu verringern, stützte sich in einer anderen Form der Auswertung die Berechnung des Mittelwerts  $\overline{RMI}$  und der Standardabweichung  $SD(RMI)$  pro  $pc$  auf die zusammengefaßten, individuellen  $RMI$  aller Probanden / Patienten eines Kollektivs (Mittelwerte der Einzelwerte, Abb. 14 und 16, a1–a6). Ergänzend wurde für die ersten drei Inspirations- und Expirationsphasen nach der Perturbation eine phasenklassenübergreifende Auswertung der respiratorischen Modulations- und Variabilitätsstärken  $rM$  und  $rV$  (Tab. 7 und 9) durchgeführt.

### 3.3.1.1 Die Modulation der Atmung ist atemphasenabhängig.

**CTRL1:** Aus der Gruppe der gesunden, jungen Probanden wurden von 16 Versuchspersonen durchschnittlich  $245,5 \pm 8,17$ ;  $244,2 \pm 7,54$  und  $218,2 \pm 18,37$  Durchläufe pro  $pc$  ausgewertet.

Die Störbarkeit der Atmung, das heißt die Änderung der Inspirations- und Expirationsintervalle, war bei CTRL1 deutlich von der Perturbation abhängig (Abb. 14 und 15). Im Bereich des Phasenübergangs von Inspiration zu Expiration war  $T(I)_1$  besonders stabil ( $\overline{\Delta RMI}(I)_1$  in  $pc_4$ :  $0,58 \pm 3,18$ ; Abb. 15, a1). Je später die Perturbation im Atemzyklus appliziert wurde, desto stärker wurde  $T(I)_1$  moduliert, wobei der Effekt in  $pc_8$  und  $pc_9$  am stärksten ausgeprägt war ( $\overline{\Delta RMI}(I)_1$ :  $2,48 \pm 13,38$  und  $-3,38 \pm 12,5$ ). In  $pc_9$  wurde bei 43,8% der Versuchspersonen eine signifikante Modulation von  $T(I)_1$  beobachtet, die sich aus einer Verkürzung bei 37,5% und aus einer Verlängerung bei 6,25% des Kollektivs zusammensetzte. Im Gruppendurchschnitt ergab sich durch die ausgeprägte interindividuelle Steuerung keine signifikante Veränderung von  $T(I)_1$  gegenüber  $T(I)_u$ .

Die Auswertung von  $T(E)_1$  zeigte dagegen, dass die Perturbation zu einer deutlichen, mittleren Verkürzung des betroffenen Atemintervalls führte (Abb. 14 und 15, a2). Die Modulation war in den inspiratorischen Perturbationsklassen am ausgeprägtesten ( $\overline{\Delta RMI}(E, 3)_1 = -16,6 \pm 12,1$ ) und nahm dann mit steigender  $pc$  ab ( $pc_9$ :  $-2,8 \pm 5,4$ ). In Abbildung 15, a2 fiel auf, dass, anders als bei  $T(I)_1$ , nur sehr wenige Probanden mit einer Verlängerung von  $T(E)_1$  auf die Plattformkipfung reagierten. Erst in  $pc_{10}$  gab es Probanden, die mit einer Verlängerung von  $T(E)_1$  reagierten, wobei nur die Reaktionen von zwei Probanden (12,5% des CTRL1-Kollektivs) hier das Signifikanzniveau erreichten. Die Modulation der Expirationsphase war also dann am stärksten, wenn die Stimulation in der unmittelbar vorangehenden Inspirationsphase und hier besonders in der Nähe des Phasenübergangs appliziert wurde ( $pc_3$ ). Im Wilcoxon-Test ( $\alpha = 0,01$ ) war die Modulation von  $T(E)_1$  in



**Abbildung 14:** Darstellung der respiratorischen Modulation der ungestörten und gestörten Inspirations- und Expirationsphasen  $\overline{RMI}(I)_{u,1,2}$ . Auf der linken Seite (**insp**) wurden die Reaktionen von  $T(I)$ , auf der rechten Seite (**exp**) die von  $T(E)$  dargestellt. Die inspiratorischen  $pc$  wurden gelb gekennzeichnet.

den inspiratorischen  $pc$  bei einem höheren Prozentsatz des Kollektivs signifikant (inspiratorische  $pc$ : 43,75% in  $pc_1$  und  $pc_2$ , sowie 62,5% in  $pc_3$ , expiratorische  $pc$ : 31,25% in  $pc_4$ ; 37,5% in  $pc_6$  und 6,25% in  $pc_8$ ).

Bei der Auswertung von  $T(I)_2$  (Tab. 8) fiel auf, dass die interindividuelle Streuung des modulatorischen Effekts, die bei  $T(I)_1$  in den späten, expiratorischen Perturbationsklassen deutlich zugenommen hatte, nicht auftrat ( $\overline{\Delta RMI}(I)_2$  in  $pc_8$ :  $0,48 \pm 6,65$ ; in  $pc_9$ :  $1,38 \pm 6,5$ ). Im statistischen Test erreichte in  $pc_8$  kein CTRL1-Proband das Signifikanzniveau. Der Vergleich der Daten von  $T(E)_2$  mit  $T(E)_1$  ließ auch für die expiratorischen Intervalle den Schluß zu, dass die Modulation bereits im zweiten Atemzyklus nach der Störung deutlich abnahm. Wurde die unerwartete Kippung der Plattform innerhalb der inspiratorischen Perturbationsklassen appliziert, so zeigten in  $pc_2$  nur noch 25% und in  $pc_3$  18,75% der



Probanden signifikante Verkürzungen von  $T(E)_2$ .

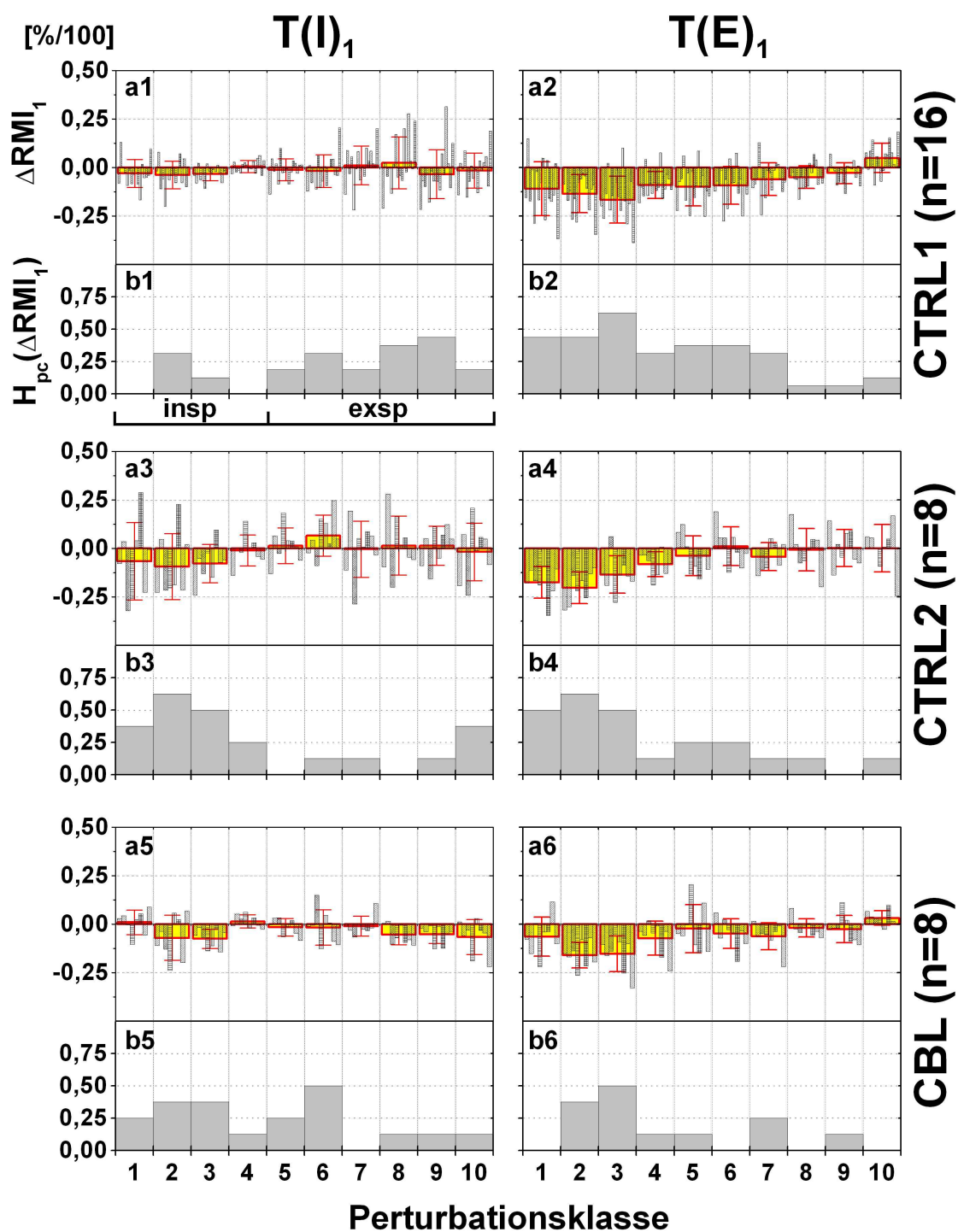
Die Perturbation führte bei CTRL1 zu **unterschiedlichen** Effekten in den inspiratorischen und expiratorischen Atemintervallen. Bei Störungen innerhalb der Inspiration wurde bei einer Mehrzahl der Probanden eine deutliche Verkürzung von  $T(E)_1$  beobachtet, die im Phasenwechsel von Inspiration zu Expiration mit 20% gegenüber  $T(E)_u$  am stärksten ausgeprägt war. Dagegen wies die Modulationsrichtung von  $T(I)_1$  keine klare Tendenz auf, da Verkürzung und Verlängerung in der Gruppe gleichermaßen auftraten. In den **späteren** Atemzyklen schwächte sich der modulatorische Effekt rasch ab.

**CTRL2 und CBL:** In der Gruppe der 8 cerebellären Patienten wurden für die Auswertung von  $T(I, E)_{1,2,3}$  durchschnittlich  $110,2 \pm 3,7$ ;  $110,1 \pm 3,8$  und  $107,3 \pm 5,25$  Durchläufe pro *pc* verwendet. In der Gruppe der 8 gesunden Kontrollpersonen wurden entsprechend  $103,2 \pm 7,2$ ;  $102,9 \pm 6,9$  und  $92,8 \pm 10,84$  Durchläufe berücksichtigt.

Die **CTRL2**-Gruppe unterschied sich bezüglich der Modulation von  $T(E)_1$  kaum vom Atemverhalten der CTRL1-Probanden (Abb. 14 und Abb. 15, a4). Bei Perturbationen innerhalb der Inspiration kam es zu einer etwas stärkeren Verkürzung von  $T(E)_1$ , die bei *pc*<sub>2</sub> mit  $-0,2 \pm 0,08$  am ausgeprägtesten war. Dieser modulatorische Effekt der plattforminduzierten Störung konnte nach dem Phasenwechsel von Inspiration zu Expiration nicht mehr nachgewiesen werden.

Wurde die Perturbation während der Inspiration appliziert, so führte dies bei den Probanden von CTRL2, anders als bei CTRL1, mehrheitlich zu einer **Verkürzung** von  $T(I)_1$  (Abb. 14 und Abb. 15, a3). Der Effekt war nicht so ausgeprägt wie bei  $T(E)_1$ , da einige Versuchspersonen mit einer zeitlichen Verlängerung von  $T(I)_1$  reagierten ( $\overline{\Delta RMI}(I, 2)_1 = -0,09 \pm 0,17$ ). In *pc*<sub>2</sub> und *pc*<sub>3</sub> kam es bei 50% der Versuchspersonen zu einer signifikanten Modulation von  $T(I)_1$ . Am Phasenübergang von Inspiration zu Expiration konnte anhand des Gruppendurchschnitts und der geringeren interindividuellen Streuung eine Abnahme der Modulation von  $T(I)_1$  beobachtet werden ( $\overline{\Delta RMI}(I)_1$  in *pc*<sub>4</sub>:  $-0,01 \pm 0,08$ ). Nur 25% des CTRL2-Kollektivs zeigten hier eine signifikante Veränderung von  $T(I)_1$  (Tab. 8). Die Abnahme signifikanter, individueller Reaktionen bei Perturbationen innerhalb der Expiration ging mit einer großen, interindividuellen Streuung der „Modulationsrichtung“ einher.

In der Gruppe der **cerebellären** Patienten fanden sich bezüglich der Modulation von  $T(I)_1$  und  $T(E)_1$  (Abb. 14 und Abb. 15, a5 und a6) einige Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu CTRL2. Eine plattforminduzierte Störung innerhalb der Inspiration führte bei CBL ebenfalls zu einer zeitlichen Verkürzung von  $T(E)_1$  ( $\overline{\Delta RMI}(E, 2)_1$ :  $-0,16 \pm 0,07$ ). In *pc*<sub>2</sub> erreichten 37,5% und in der *pc*<sub>3</sub> 50% des Kollektivs das Signifikanzniveau. Die individuelle Modulation von  $T(I)$  streute in beide „Richtungen“ **weniger** als bei CTRL2, wodurch sich die pro *pc* berechnete, interindividuelle Standardabweichung verringerte (vergleiche Abbildung 15, a3 und a5: CBL:  $\overline{SD} = 0,06$ , CTRL2:  $\overline{SD} = 0,13$ ). Die Patienten zeigten weniger signifikante modulatorische  $T(I)_1$ -Antworten als die Probanden von CTRL2 (CBL: 11,3%, CTRL2: 20%), wobei der Gruppenunterschied besonders bei Störungen während der Inspiration deutlich wurde: in *pc*<sub>2</sub> und *pc*<sub>3</sub> hatten nur 12,5% des CBL-Kollektivs signifikante



**Abbildung 15:** Ergebnisse der Gruppenauswertung von  $RMI$  der ersten inspiratorischen ( $T(I)_1$ , links) und expiratorischen ( $T(E)_1$ , rechts) Atemintervalle nach der plattforminduzierten Störung. Mit Säulendiagrammen (Diagramme a) wurden für jede Perturbationsklasse die mittleren, individuellen  $RMI$ -Differenzen ( $\Delta RMI(I, E)_1 = RMI(I, E)_1 - RMI(I, E)_u$ ) widergegeben. Diese Ergebnisse wurden mit den Gruppenmittelwerten (Mittelwerte der Mittelwerte, rot umrandet) unterlegt. In den b-Diagrammen wurde mit Säulendiagrammen und für jede Perturbationsklasse der Anteil ( $H_{pc}$ ) eines Kollektivs mit signifikanten, modulatorischen Reaktionen aufgetragen.

Reaktionen.

Die Gruppenauswertung des zweiten und dritten Atemzyklus nach Perturbation zeigte eine schrittweise Abschwächung des modulatorischen Effekts (Tab. 7 und 8). Es fand sich hier **kein** signifikanter Unterschied zwischen den cerebellären Patienten und den gesunden Kontrollen.

Bei jedem Patienten wurde der Ataxia-Score mit der Anzahl von Perturbationsklassen korreliert, die signifikante, respiratorischen Modulationseffekte aufwiesen. Für  $T(I)_1$  ergab sich im Gruppenmittel mit einem Korrelationskoeffizienten ( $k$ ) von 0,03 kein Hinweis auf eine lineare Beziehung zwischen beiden Parametern. Zwischen  $T(E)_1$  und dem klinischen Ataxie-Score bestand mit einem  $k$  von 0,25 eine geringe Korrelation.

Neben der Modulation wurde zusätzlich die Modulationsstärke auf Gruppenniveau untersucht (Tab. 7). Hierbei wurde nicht mehr das Verhalten der Atemintervalle in einzelnen Perturbationsklassen untersucht, sondern das Ausmaß der verkürzenden oder verlängernden Modulation **im Gesamtversuch** erfasst und zur Charakterisierung des Gruppenverhaltens benützt.

Die Perturbation führte bei jeweils 50% der **CTRL1**-Probanden zu einer Verkürzung oder Verlängerung von  $T(I)_1$ , während die entsprechende Expirationsphase bei einer Mehrheit von 87,5% verkürzt und nur bei 12,5% verlängert wurde. Das  $T(E)_1$ -Intervall modulierte stärker als  $T(I)_1$  ( $rM(E)_1 = 89,1$ ;  $rM(I)_1 = 50,89$ ). Im zweiten und dritten Atemzyklus nach der plattforminduzierten Störung konnte sowohl bei  $T(I)$  als auch  $T(E)$  eine Abnahme der Modulationsstärke beobachtet werden ( $rM(I)_2 = 32,9$ ;  $rM(I)_3 = 29,3$  und  $rM(E)_2 = 67,2$ ;  $rM(E)_3 = 43,3$ ), wobei das Verhältnis von verlängernder zu verkürzender Modulation in beiden Atemphasen über die Atemzyklen konstant blieb

In der **CTRL2**-Gruppe konnte ein ähnliches Antwortverhalten der Atmung festgestellt werden. Hier überwog allerdings in  $T(I)_1$  mit 62,5% des Kollektivs die verkürzende Wirkung der plattforminduzierten Störung (Tab. 7). Im zweiten inspiratorischen Intervall nach Stimulation kam es jedoch zu einer Umkehrung dieses Trends, wobei nun 6 Probanden mit einer verlängernden Modulation reagierten. In  $T(I)_3$  war das Verhältnis von Verkürzung und Verlängerung ausgeglichen. Die CTRL2-Probanden zeigten über alle inspiratorischen Atemintervalle eine höhere Modulationsstärke als CTRL1. Allerdings war auch in dieser Gruppe eine Abnahme von  $rM$  mit zunehmender Zykluszahl zu erkennen:  $rM(I)_1 = 87,3$ ;  $rM(I)_2 = 52,2$  und  $rM(I)_3 = 47,2$ . Die Modulationsstärke von  $T(E)_1$  entsprach der von CTRL1, wobei die Abnahme in  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  deutlich schwächer ausfiel:  $rM(E)_1 = 87,1$ ;  $rM(E)_2 = 73,1$  und  $rM(E)_3 = 66,2$ . Wie bei CTRL1 kam es bei 87,5% der Versuchspersonen zu einer Verkürzung von  $T(E)_1$ . Dieses Verhältnis blieb bei  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  konstant.

In der Gruppe des **cerebellären** Patienten war in beiden untersuchten Atemphasen ein anderes Reaktionsmuster zu erkennen. Alle Patienten reagierten mit einer Verkürzung von  $T(I)_1$ . Die Modulationsstärke von  $T(I)_1$  war deutlich geringer als in CTRL2 ( $rM(I)_1 = 42,9$ ; Tab. 7) und auch im Vergleich zu CTRL1 niedriger. Die bei CTRL2 beobachtete Umkehrung des Verhältnisses von Verkürzung und Verlängerung in  $T(I)_2$  und  $T(I)_3$  blieb

respiratorische Modulation (rM) aller Probanden / Patienten																													
ID		T(I) <sub>x</sub>						T(E) <sub>x</sub>																					
		x=1			x=2			x=3			x=1			x=2			x=3												
		+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ
ct03		9.11	15.71	24.83	-6.60	24.66	1.52	26.19	23.14	5.67	23.72	29.39	-18.04	26.23	15.22	41.44	11.01	17.26	27.24	44.49	-9.98	20.11	11.34	31.45	8.77	1.71	32.50	34.22	-30.79
ct07		0.00	110.48	110.48	-110.48	4.88	24.74	29.62	-19.86	6.00	20.68	26.68	-14.68	0.00	175.60	175.60	-175.60	0.00	135.99	135.99	-135.99	0.00	53.30	53.30	53.30	0.00	53.30	53.30	-53.30
ct08		17.30	15.53	32.82	1.77	25.43	6.87	32.31	18.56	7.81	5.47	13.28	2.34	0.00	63.19	63.19	0.00	46.03	46.03	-46.03	0.00	53.30	53.30	53.30	0.00	53.30	53.30	-53.30	
ct09		0.00	36.83	36.83	-36.83	7.88	15.81	23.69	-7.93	6.67	5.01	11.67	1.66	2.81	49.30	52.11	2.27	24.26	26.53	-21.99	13.84	9.56	14.99	-4.13	13.84	9.56	14.99	-4.13	
ct10		0.00	60.72	60.72	-60.72	5.94	36.35	42.29	-30.41	0.86	28.49	29.35	-27.64	5.61	76.40	82.01	0.79	0.66	39.45	40.11	-38.79	13.84	13.90	27.74	-0.06	13.84	13.90	27.74	-0.06
ct11		11.08	6.50	17.58	4.59	5.01	31.56	36.57	-26.54	8.72	55.37	64.09	-46.65	0.00	95.76	95.76	0.00	83.91	83.91	-83.91	0.00	125.50	125.50	125.50	0.00	125.50	125.50	-125.50	
ct12		91.85	1.43	93.28	90.42	68.54	11.21	79.75	57.33	18.11	28.55	46.66	-10.43	0.00	152.52	152.52	-152.52	242.90	0.00	242.90	242.90	11.75	31.60	43.35	-19.85	11.75	31.60	43.35	-19.85
ct14		0.00	101.74	101.74	-101.74	0.70	41.02	41.72	-40.32	0.00	32.92	32.92	-32.92	3.00	103.35	106.35	-100.35	0.00	63.19	63.19	-63.19	2.21	21.20	23.41	-18.98	2.21	21.20	23.41	-18.98
ct15		27.56	6.86	34.42	20.69	20.59	11.63	32.22	8.96	3.27	21.58	24.84	-18.31	12.89	59.97	72.86	-47.08	43.08	2.63	45.71	40.46	24.44	18.90	43.34	5.53	24.44	18.90	43.34	5.53
ct16		0.04	38.42	38.45	-38.38	1.60	9.16	10.75	-7.56	15.25	3.87	19.12	11.38	4.07	79.85	83.92	-75.77	10.23	21.14	31.36	-10.91	1.22	26.55	27.77	-25.33	1.22	26.55	27.77	-25.33
ct18		20.02	20.00	40.02	0.02	10.72	8.52	19.24	2.20	7.44	6.97	14.40	0.47	1.84	149.77	151.61	-147.93	0.00	56.05	56.05	-56.05	3.57	16.44	20.01	-12.87	3.57	16.44	20.01	-12.87
ct19		0.58	18.24	18.82	-17.66	23.84	0.00	23.84	23.84	51.67	0.00	51.67	51.67	0.00	79.50	79.50	0.00	57.4	45.38	51.11	-39.64	4.38	28.92	33.30	-24.54	4.38	28.92	33.30	-24.54
ct20		40.06	13.97	54.04	26.09	12.20	10.90	23.10	1.31	0.00	45.87	45.87	-45.87	34.19	3.75	37.94	30.45	24.04	24.73	48.77	-0.69	45.34	39.91	85.25	5.43	45.34	39.91	85.25	5.43
ct21		17.33	6.40	23.73	10.93	21.37	4.98	26.35	16.39	21.43	0.94	22.37	20.49	14.79	73.71	88.49	-58.92	8.90	21.61	30.51	-12.71	19.04	2.71	21.75	16.33	19.04	2.71	21.75	16.33
ct22		79.24	11.80	91.03	67.44	37.83	14.52	52.35	23.31	12.61	7.95	20.56	4.66	12.42	79.49	91.91	-67.08	3.35	81.15	84.50	-77.79	0.24	61.45	61.68	-61.21	0.24	61.45	61.68	-61.21
ct23		0.01	35.45	35.46	-35.44	0.19	26.15	26.34	-25.96	1.10	15.44	16.55	-14.34	0.60	49.43	50.03	-48.82	1.30	43.13	44.42	-41.83	1.09	44.44	45.54	-43.35	1.09	44.44	45.54	-43.35
mean		19.64	31.25	50.89	-11.62	16.96	15.93	32.90	1.03	10.41	18.93	29.34	-8.51	7.40	81.67	89.08	-74.27	22.48	44.74	67.22	-22.26	9.65	33.64	43.29	-23.99	9.65	33.64	43.29	-23.99
stabw		28.42	33.06	31.11	53.23	17.59	12.40	15.99	25.90	12.73	16.38	15.29	25.04	10.29	46.65	40.54	54.04	59.93	34.33	54.09	81.34	12.47	29.35	28.25	35.16	12.47	29.35	28.25	35.16
<0 [%]				50.00				43.75				56.25				87.50			87.50						87.50			75.00	
>0 [%]				50.00				56.25				43.75				12.50			12.50						12.50			25.00	

CTRL1

ID		T(I) <sub>x</sub>						T(E) <sub>x</sub>																					
		x=1			x=2			x=3			x=1			x=2			x=3												
		+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ
ct25		0.00	118.52	118.52	-118.52	0.00	76.35	76.35	-76.35	6.74	37.29	44.03	-30.55	60.33	55.59	115.92	4.74	0.00	206.21	206.21	-206.21	0.00	104.64	104.64	-104.64	0.00	104.64	104.64	-104.64
ct26		71.00	2.70	73.71	68.30	74.60	0.00	74.60	74.60	7.60	9.15	16.76	-1.55	13.61	76.29	89.90	-82.67	13.86	31.64	45.49	-17.78	28.66	12.68	41.34	15.98	28.66	12.68	41.34	15.98
ct27		18.32	36.59	54.90	-18.27	22.55	5.06	27.61	17.49	11.83	6.93	18.75	4.90	15.57	54.67	70.24	-39.10	15.86	28.82	44.67	-12.96	0.00	18.95	18.95	-18.95	0.00	18.95	18.95	-18.95
ct28		80.37	0.00	80.37	80.37	28.80	0.00	28.80	28.80	51.32	0.00	51.32	51.32	17.44	66.81	84.26	-49.37	14.83	17.70	32.53	-2.86	4.10	39.11	43.21	-35.01	4.10	39.11	43.21	-35.01
ct29		41.61	43.37	84.98	-1.76	43.70	8.25	51.95	35.44	43.11	0.20	43.31	42.97	5.64	70.98	76.61	-65.34	85.80	1.14	86.94	84.65	1.93	30.55	32.47	-28.62	1.93	30.55	32.47	-28.62
ct30		1.48	20.59	22.06	-19.11	26.27	18.96	45.22	7.31	17.39	16.39	33.78	1.00	0.00	90.82	90.82	-90.82	4.27	33.95	38.22	-29.68	0.00	57.32	57.32	-57.32	0.00	57.32	57.32	-57.32
ct31		0.00	140.15	140.15	-140.15	15.57	58.34	73.91	-42.78	4.78	71.10	75.88	-66.32	4.29	36.32	40.61	-32.03	0.00	96.58	96.58	-96.58	0.00	73.53	73.53	-73.53	0.00	73.53	73.53	-73.53
ct32		89.49	34.29	123.78	55.20	22.71	16.61	39.32	6.10	34.69	58.79	93.48	-47.16	0.00	128.10	128.10	-128.10	7.96	26.24	34.20	-16.28	0.00	158.43	158.43	-158.43	0.00	158.43	158.43	-158.43
mean		37.78	49.52	87.31	-11.74	29.28	22.95	52.22	6.33	22.18	24.98	47.16	-2.80	14.61	72.45	87.06	-57.84	17.82	55.29	73.11	-37.46	4.34	61.90	66.24	-57.56	4.34	61.90	66.24	-57.56
stabw		38.09	51.95	38.99	82.34	22.06	28.66	20.43	46.88	18.23	27.54	26.52	38.46	19.69	27.75	26.98	39.84	28.20	66.96	59.05	84.09	9.94	49.38	45.72	54.63	9.94	49.38	45.72	54.63
<0 [%]				62.50				25.00				50.00				87.50			87.50						87.50			12.50	
>0 [%]				37.50				75.00				50.00				12.50			12.50						12.50			87.50	

CTRL2

ID		T(I) <sub>x</sub>						T(E) <sub>x</sub>																					
		x=1			x=2			x=3			x=1			x=2			x=3												
		+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ
cb01		0.00	18.36	18.36	-18.35	11.55	5.58	17.12	5.97	6.82	5.36	12.18	1.46	14.18	35.49	49.67	-21.31	1.55	21.43	22.97	-19.88	3.24	11.47	14.71	-8.23	3.24	11.47	14.71	-8.23
cb02		7.85	11.21	19.06	-3.37	24.48	0.63	25.11	23.85	39.61	1.68	41.29	37.92	1.01	68.50	69.52	-67.49	0.00	28.33	28.33	-28.33	0.00	25.63	25.63	-25.63	0.00	25.63	25.63	-25.63
cb03		16.46	34.24	50.71	-17.78	5.25	18.85	24.10	-13.60	2.23	23.82	26.05	-21.58	2.45	35.01	37.45	-32.56	31.59	7.84	39.43	23.76	36.59	16.07	52.66	20.52	36.59	16.07	52.66	20.52
cb04		0.00	84.90	84.90	-84.90	12.72	55.21	67.93	-42.48	14.55	38.14	52.69	-23.60	29.40	51.79	81.19	-22.40	7.82	95.47	103.29	-87.65	0.21	68.54	68.75	-68.32	0.21	68.54	68.75	-68.32
cb05		8.04	13.14	21.17	-5.10	2.41	22.53	24.94	-20.12	1.05	19.16	20.21	-18.10	1.25	42.91	44.16	-41.67	2.82	27.93	30.									

aus. Die Modulationsstärke von  $T(I)$  nahm bis auf 27,4 im dritten Atemzyklus ab. Alle Patienten zeigten eine Verkürzung ihres ersten gestörten Expirationsintervalls. Die Stärke dieses Effekts war mit  $rM(E)_1 = 72,3$  geringer als in CTRL2 und nahm auch in den späteren Atemzyklen stärker ab als in der Kontrollgruppe:  $rM(E)_2 = 42,9$ ;  $rM(E)_3 = 38,9$ .

Bei der Gruppenauswertung zeigte sich in allen Versuchsgruppen ein verkürzender Effekt der plattforminduzierten Störung auf die Inspirations- und Expirationsphase des betroffenen Atemzyklus, wobei die Expirationsphase stärker betroffen war. Dieser Modulationseffekt war vom Zeitpunkt der Perturbation innerhalb des Zyklus abhängig. Es trat eine rasche Abnahme der Wirkung in den folgenden Atemzyklen nach der Störung ein. Gegenüber den gesunden Probanden unterschied sich die CBL-Gruppe in beiden Atemphasen durch eine deutlich geringere „Störbarkeit“ der Atmung, die sich sowohl in einer geringeren Stärke als auch kürzeren Dauer der induzierten Störung manifestierte.

### 3.3.1.2 Atemphasenabhängige Variabilität der Atmung

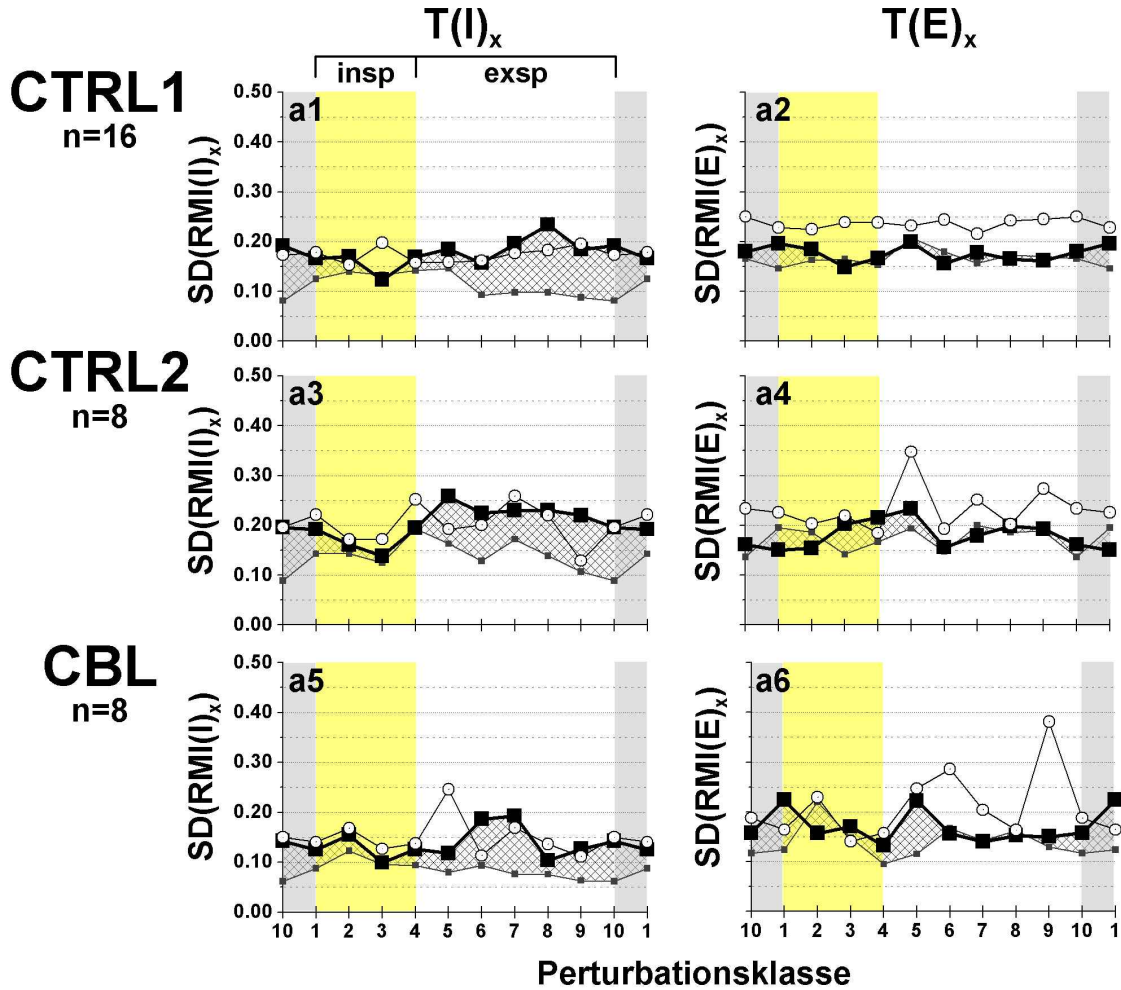
Die Variabilität der Atemintervalle wurde analog zu der in Abschnitt 3.3.1.1 vorgestellten Auswertung der Modulation durchgeführt. Neben den in den Einzelfalldarstellungen untersuchten Parametern,  $SD(RMI)$  und  $rV$ , wurde auf Gruppenniveau zusätzlich die interindividuelle Streuung der Variabilität berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 16 und 17, sowie in Tabelle 8 dargestellt.

**CTRL1:** Ähnlich wie bei Versuchsperson **ct18** (Abschnitt 3.2.1.1), ließ sich in den Ergebnissen der Gruppenauswertung von CTRL1 eine erhöhte Variabilität von  $T(I)_1$  bei plattforminduzierten Störungen innerhalb der späten Expiration feststellen. Diese Beobachtung war auf eine Abnahme der Variabilität des ungestörten Atemintervalls  $T(I)_u$  bei gleichzeitiger Zunahme der Variabilität von  $T(I)_1$  zurückzuführen (Abb. 16, a1). Bei  $pc_8$  erreichte  $SD(RMI(I)_1)$  einen Maximalwert von 0,23 (Tab. 8). Dagegen unterschied sich die Variabilität von  $T(I)_1$  bei Störungen innerhalb der Inspiration unwesentlich vom entsprechenden Wert des ungestörten Intervalls. Im Bereich des Übergangs von der Ein- zur Ausatmung lag  $SD(RMI(I)_1)$  sogar leicht unterhalb des Wertes der ungestörten Atmung ( $pc_3$ :  $SD(RMI(I)_1) = 0,12$ ;  $SD(RMI(I)_u) = 0,13$ ). Die Variabilität von  $T(I)$  war im zweiten und dritten Atemzyklus nach Perturbation ebenfalls gegenüber der Variabilität des entsprechenden ungestörten Atemintervalls  $T(I)_u$  erhöht, wobei auch hier die Variabilitätszunahme besonders bei Störungen innerhalb der Expiration beobachtet wurde (Tab. 8).

Dagegen unterschied sich die Variabilität des ersten Expirationsintervalls nach Perturbation kaum von  $SD(RMI(E)_u)$ . Im zweiten Atemzyklus nach der Störung stieg die Variabilität von  $T(E)$  deutlich an und lag in allen  $pc$  im Durchschnitt höher als die von  $T(E)_u$  (z.B.:  $\overline{SD}(RMI(E)_u) = 0,16 \pm 0,02$ ,  $\overline{SD}(RMI(E)_2) = 0,24 \pm 0,01$ ). Auch im dritten Atemzyklus war die Variabilität der Expirationsphase gegenüber dem ungestörten Intervall erhöht.



Ergebnisse aus der Gruppenanalyse der Atmung																		
	RMI(I) <sub>x</sub> ± SD(RMI(I)) <sub>x</sub> [%/100]						RMI(E) <sub>x</sub> ± SD(RMI(E)) <sub>x</sub> [%/100]											
pc	x=1	±SD	x=2	±SD	x=3	±SD	x=1	±SD	x=2	±SD	x=3	±SD	n=1	n=2	n=3			
I	1	0,96	0,17	1,00	0,18	1,01	0,22	0,90	0,20	0,97	0,23	0,98	0,19	234	234	195		
	2	0,96	0,17	0,99	0,15	0,98	0,14	0,88	0,18	0,97	0,23	0,98	0,18	254	249	229		
	3	0,95	0,12	1,02	0,20	0,99	0,17	0,82	0,15	0,97	0,24	0,98	0,19	247	245	224		
	4	1,03	0,17	1,00	0,16	0,99	0,13	0,89	0,17	0,98	0,24	0,97	0,18	244	243	230		
E	5	1,03	0,19	1,02	0,16	1,01	0,18	0,91	0,20	1,01	0,23	1,01	0,21	251	251	228		
	6	1,01	0,16	1,01	0,16	1,01	0,16	0,94	0,16	1,03	0,24	1,00	0,20	255	255	234		
	7	1,04	0,20	1,02	0,18	1,01	0,17	0,98	0,18	1,01	0,22	0,99	0,19	251	251	227		
	8	1,03	0,23	1,01	0,18	1,01	0,16	0,98	0,17	1,01	0,24	0,98	0,19	249	249	229		
	9	0,96	0,18	1,01	0,20	1,01	0,13	1,00	0,16	0,97	0,25	0,99	0,21	237	237	220		
	10	0,97	0,19	1,00	0,17	0,99	0,16	1,04	0,18	0,96	0,25	0,96	0,18	233	233	218		
mittelw.		0,99	0,18	1,01	0,17	1,00	0,16	0,93	0,17	0,99	0,24	0,98	0,19	245,5	244,7	223,4		
± stabw.		0,04	0,03	0,01	0,02	0,01	0,03	0,06	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	8,17	7,72	11,06		
H <sub>pc</sub> (RMI(I)) ; H <sub>pc</sub> (SD(RMI(I))) [%/100]													H <sub>pc</sub> (RMI(E)) ; H <sub>pc</sub> (SD(RMI(E))) [%/100]					
I	1	0,00	31,3	12,5	37,5	0,00	61,5	43,8	37,5	6,25	31,2	0,00	38,5	CTRL1				
	2	31,3	18,8	12,5	37,5	7,69	15,4	43,8	25,0	25,0	50,0	0,00	30,8					
	3	12,5	12,5	6,25	25,0	0,00	46,2	62,5	12,5	18,3	18,8	0,00	30,8					
	4	0,00	12,5	0,00	31,3	0,00	23,1	31,3	18,8	0,00	25,0	0,00	38,5					
E	5	18,8	56,3	6,25	50,0	7,69	61,5	37,5	18,8	0,00	25,0	7,69	30,8					
	6	31,3	31,3	12,5	62,5	7,69	30,8	37,5	31,3	12,5	43,8	0,00	15,4					
	7	18,8	50,0	0,00	31,3	0,00	38,5	31,3	12,5	18,3	25,0	7,69	23,1					
	8	37,5	43,8	0,00	37,5	0,00	46,2	6,25	18,8	6,25	25,0	7,69	23,1					
	9	43,8	37,5	12,5	50,0	7,69	46,2	6,25	18,8	12,5	31,3	0,00	38,5					
	10	18,8	56,3	0,00	50,0	0,00	53,9	12,5	12,5	18,8	25,0	0,00	7,7					
mittelw.		21,3	35,0	6,25	41,3	3,08	42,3	31,3	20,6	11,9	30,0	2,31	27,7					
± stabw.		14,8	16,7	5,89	11,5	3,97	15,5	18,2	8,36	8,56	9,68	3,72	10,4					
I	1	0,83	0,19	0,98	0,22	0,97	0,17	0,82	0,15	0,96	0,23	0,92	0,21	111	111	109		
	2	0,83	0,16	0,97	0,17	0,98	0,21	0,79	0,15	0,96	0,20	0,93	0,18	114	114	110		
	3	0,89	0,14	0,98	0,17	1,01	0,20	0,86	0,20	0,92	0,22	0,96	0,19	111	108	105		
	4	1,03	0,19	1,04	0,25	1,02	0,14	0,91	0,22	0,96	0,18	0,94	0,15	104	103	92		
E	5	1,06	0,26	1,01	0,19	1,02	0,20	0,98	0,23	1,00	0,35	0,96	0,25	104	104	86		
	6	1,08	0,22	1,03	0,20	0,99	0,17	1,02	0,16	1,01	0,19	0,95	0,23	101	101	86		
	7	1,00	0,23	1,06	0,26	0,98	0,18	1,02	0,18	0,96	0,25	0,96	0,20	100	100	85		
	8	1,03	0,23	1,05	0,22	1,00	0,15	1,01	0,20	0,97	0,20	0,97	0,17	102	102	88		
	9	0,97	0,22	0,99	0,13	0,99	0,16	1,01	0,19	0,94	0,27	0,96	0,18	94	94	84		
	10	0,91	0,20	0,98	0,20	0,95	0,16	1,00	0,16	0,95	0,23	0,97	0,20	92	92	83		
mittelw.		0,96	0,20	1,01	0,20	0,99	0,17	0,94	0,18	0,96	0,23	0,95	0,20	103,3	102,9	92,8		
± stabw.		0,09	0,04	0,03	0,04	0,02	0,02	0,09	0,03	0,03	0,05	0,02	0,03	7,2	6,89	10,8		
I	1	37,5	37,5	12,5	37,5	0,00	25,0	50,0	12,5	12,5	12,5	0,00	25,0	CTRL2				
	2	62,5	50,0	0,00	25,0	12,5	37,5	62,5	50,0	0,00	25,0	0,00	37,5					
	3	50,0	12,5	12,5	12,5	0,00	50,0	50,0	25,0	12,5	25,0	0,00	12,5					
	4	25,0	0,00	0,00	25,0	0,00	25,0	12,5	37,5	0,00	12,5	0,00	50,0					
E	5	0,00	37,5	0,00	12,5	0,00	37,5	25,0	12,5	0,00	50,0	0,00	12,5					
	6	12,5	37,5	12,5	25,0	0,00	37,5	25,0	25,0	12,5	12,5	0,00	25,0					
	7	12,5	25,0	0,00	62,5	0,00	25,0	12,5	37,5	0,00	37,5	0,00	12,5					
	8	0,00	25,0	12,5	12,5	0,00	0,00	12,5	25,0	0,00	0,00	0,00	25,0					
	9	12,5	37,5	0,00	12,5	0,00	25,0	0,0	0,0	0,00	37,5	0,00	25,0					
	10	37,5	25,0	25,0	37,5	0,00	37,5	12,5	12,5	12,5	12,5	0,00	12,5					
mittelw.		25,0	28,8	7,50	26,3	1,25	30,0	26,3	23,8	5,00	22,5	0,00	23,8					
± stabw.		21,3	14,5	8,74	16,1	3,95	13,4	20,8	15,0	6,45	15,4	0,00	12,4					
I	1	1,00	0,12	0,99	0,14	1,00	0,08	0,95	0,22	0,99	0,16	0,98	0,13	108	107	98		
	2	0,93	0,15	0,97	0,17	0,99	0,18	0,85	0,16	1,00	0,23	0,99	0,19	108	108	105		
	3	0,93	0,10	0,97	0,13	0,98	0,12	0,86	0,17	0,96	0,14	0,99	0,18	110	110	108		
	4	1,04	0,13	0,98	0,14	0,99	0,16	0,90	0,13	0,98	0,16	0,99	0,22	108	108	105		
E	5	0,98	0,12	1,00	0,25	0,98	0,09	0,96	0,22	1,01	0,25	1,00	0,30	114	114	112		
	6	0,98	0,19	0,99	0,11	0,98	0,08	0,97	0,16	1,01	0,29	1,01	0,14	116	116	115		
	7	1,01	0,19	1,01	0,17	0,99	0,14	0,94	0,14	0,98	0,20	0,98	0,17	115	115	112		
	8	0,95	0,10	1,02	0,14	0,99	0,11	0,98	0,15	0,97	0,16	1,01	0,14	109	109	107		
	9	0,95	0,13	1,01	0,11	1,02	0,10	0,99	0,15	1,02	0,38	1,02	0,17	104	104	101		
	10	0,91	0,14	0,99	0,15	0,99	0,08	1,04	0,16	1,01	0,19	1,00	0,23	110	110	110		
mittelw.		0,97	0,14	0,99	0,15	0,99	0,11	0,95	0,17	0,99	0,22	1,00	0,19	110,20	110,1	107,3		
± stabw.		0,04	0,03	0,02	0,04	0,01	0,03	0,06	0,03	0,02	0,07	0,01	0,05	3,74	3,81	5,25		
I	1	25,0	37,5	25,0	50,0	12,5	0,00	0,00	37,5	0,00	37,5	0,00	12,5	CBL				
	2	37,5	37,5	0,00	12,5	0,00	25,0	37,50	37,5	12,50	62,5	0,00	12,5					
	3	37,5	25,0	12,5	50,0	0,00	25,0	62,50	12,5	12,50	25,0	0,00	62,5					
	4	12,5	12,5	37,5	25,0	0,00	12,5	12,50	12,5	12,50	25,0	0,00	37,5					
E	5	25,0	25,0	0,00	50,0	0,00	12,5	12,50	50,0	0,00	50,0	0,00	37,5					
	6	50,0	37,5	12,5	12,5	0,00	0,00	0,00	25,0	0,00	37,5	0,00	37,5					
	7	0,00	62,5	0,00	50,0	12,5	37,5	25,00	0,00	0,00	50,0	0,00	37,5					
	8	12,5	37,5	0,0	37,5	0,00	25,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	12,5					
	9	12,5	37,5	12,5	37,5	0,00	25,0	25,00	25,0	0,00	37,5	0,00	25,0					
	10	12,5	50,0	12,5	25,0	0,00	12,5	0,00	25,0	25,00	37,5	0,00	25,0					
mittelw.		22,5	36,3	11,3	35,0	2,50	17,5	17,50	22,5	6,25	36,3	0,00	30,0					
± stabw.		15,4	13,8	12,4	15,4	5,27	12,1	20,58	16,5	8,84	17,1	0,00	15,8					



**Abbildung 16:** Respiratorische Variabilität der ungestörten und gestörten Inspirations- und Expirationsphasen. Der Aufbau der Diagramme entspricht Abb. 14 auf S. 51.

Bei der Gruppenauswertung der respiratorischen Variabilität von CTRL1 fielen die deutlichen interindividuellen Unterschiede auf (Abb. 17, a1 und a2). Einige Probanden zeigten ein hohes Maß an Variabilität von  $T(I)_1$ , während bei anderen die Periodizität der Inspirationsintervalle durch die Perturbation kaum beeinflusst wurde, oder sich bei manchen sogar stabilisierte. Die statistische Signifikanzprüfung der individuellen Variabilitäten wurde mit Hilfe des Bartlett-Tests ( $\alpha = 0,01$ ) durchgeführt (Abb. 17, b1 und b2). Hierbei zeigte sich die „störende“ Wirkung der unerwarteten Plattformkipfung auf das  $T(I)_1$ -Intervall anhand des hohen Anteils an Probanden, die in den expiratorischen  $pc$  eine signifikante **Zunahme** der respiratorischen Variabilität aufwiesen. In dieser Versuchsgruppe wurden die meisten signifikanten Varianzinhomogenitäten zwischen  $RMI(I)_u$  und  $RMI(I)_1$  in den expiratorischen  $pc$  detektiert ( $H_{pc^*}$  in  $pc_5$ : 56,3% des Kollektivs). Die bereits beschriebene Zunahme der Variabilität von  $T(I)$  im zweiten und dritten Atemzyklus nach der plattforminduzierten Störung zeigte sich durch signifikante Varianzinhomogenitäten zwischen  $T(I)_u$  und  $T(I)_2$

bei 62,5% ( $pc_6$ ) und zwischen  $T(I)_u$  und  $T(I)_3$  bei 61,5% ( $pc_5$ ) der CTRL1-Gruppe. Anders als bei der Modulationsstärke nahm die Variabilitätsstärke in  $T(I)_2$  und  $T(I)_3$  **nicht** ab (Tab. 9:  $rV(I)_1 = 44,7$ ;  $rV(I)_2 = 52,5$  und  $rV(I)_3 = 47,4$ ).

Im interindividuellen Vergleich der  $T(E)_1$ -Variabilität wurden in allen  $pc$  mehr Probanden beobachtet, die auf die Perturbation mit einer **Abnahme** der Variabilität des gestörten gegenüber dem ungestörten Intervall reagierten (negative  $\Delta SD(RMI(E)_1)$  in Abb. 17, a2). Andererseits gab es auch Probanden, bei denen die Plattformkipfung eine Zunahme der Variabilität (z.B.  $pc_8$  in Abb. 17, a2) induzierte. Zunahme und Abnahme glichen sich in fast allen  $pc$  aus, sodass sich die Gruppenmittelwerte kaum von der Variabilität der ungestörten Atmung unterschieden. Eine Ausnahme bildete  $pc_6$ , wo  $\overline{\Delta SD}(RMI(E)_1)$  negativ ausfiel ( $-0,04 \pm 0,07$ ). Im Vergleich zu  $T(I)_1$  war die Variabilität von  $T(E)_1$  insgesamt geringer. Dies spiegelte sich auch in der kleineren Zahl von CTRL1-Probanden mit signifikanten Varianzinhomogenitäten zwischen den Intervallen  $T(E)_u$  und  $T(E)_1$  ( $H_{pc^*}$  in  $pc_6$ : 31,3%). Dagegen unterschieden sich  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  von  $T(E)_1$  durch eine höhere Variabilität. Bei  $T(E)_2$  zeigten die meisten Probanden unmittelbar **nach** den Phasenübergängen signifikante Variabilitätsunterschiede ( $pc_2$ :  $H_{pc^*} = 50\%$  und  $pc_6$ :  $H_{pc^*} = 43,8\%$ ). Im Durchschnitt hatten je 30% und 27,7% des CTRL1-Kollektivs signifikante  $T(E)_2$ - und  $T(E)_3$ -Variabilitätsunterschiede, während der entsprechende Wert für  $T(E)_1$  bei 20% lag. Die Auswertung der Variabilitätsstärke von  $T(E)$  in den ersten drei Atemzyklen nach der plattforminduzierten Störung stützte diese Beobachtungen:  $rV(E)_1 = 31,7$ ;  $rV(E)_2 = 53,9$  und  $rV(E)_3 = 45,0$  (Tab. 9).

**CTRL2 und CBL:** Es fanden sich bezüglich der Variabilität von  $T(I)$  und  $T(E)$  sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zwischen CTRL2 und CBL (Abb. 16, a3–a6; Abb. 17, a3–a6 und b3–b6; Tab. 8 und 9).

Die durchschnittliche, interindividuelle Variabilität von  $T(I)_1$  war bei den cerebellären Patienten um den Faktor 1,75 niedriger als bei CTRL2 (CBL:  $\overline{SD}(RMI(I)_1) = 0,08$ , CTRL2: 0,14). Auch die Maximalwerte waren geringer als in der Kontrollgruppe (CBL:  $SD_{max}(RMI(I)_1) = 0,19$  in  $pc_7$ , CTRL2: 0,26 in  $pc_5$ ). Während bei den cerebellären Patienten nur in  $pc_{6,7}$  eine Zunahme der Variabilität von  $T(I)$  zu beobachten war, galt dies in der CTRL2 für alle expiratorischen  $pc$ . Die Variabilität der Expirationsphasen zeigte dagegen keine deutlichen Unterschiede zwischen CTRL2 und CBL.

Bei 37,5% und 50% des CTRL2-Kollektivs wurden in  $pc_1$  und  $pc_2$  signifikante  $T(I)_1$ -Varianzinhomogenitäten bei Störungen während der Inspiration festgestellt. Am Phasenübergang von Inspiration zu Expiration ( $pc_4$ ) zeigte keine Kontrollperson signifikante Variabilitätszu- oder -abnahmen. In den expiratorischen  $pc$  nahm  $\Delta SD(RMI(I)_1)$  bei einigen Versuchspersonen deutlich zu ( $pc_6$ , Abb. 17, a3). In  $pc_{5,6,9}$  wurden bei jeweils 37,5% der Probanden signifikante Varianzungleichheiten zwischen  $T(I)_1$  und  $T(I)_u$  festgestellt. Die Variabilitätszunahme erstreckte sich auch auf den zweiten und dritten Atemzyklus (2. und 3. SD-Spalte in Tab. 8: Für das Intervall  $T(I)_2$  wurde pro  $pc$  ein Signifikanzwert von  $\overline{H}_{pc^*} = 26,25 \pm 16,1$  und für  $T(I)_3$  ein Wert von  $30 \pm 13,4$  erreicht). Die Auswertung der Variabilitätsstärke bestätigte einen über mehrere Atemzyklen anhaltenden, desynchronisierenden Effekt der Plattformkipfung auf das Inspirationsintervall ( $rV(I)_1 = 53,2$ ;



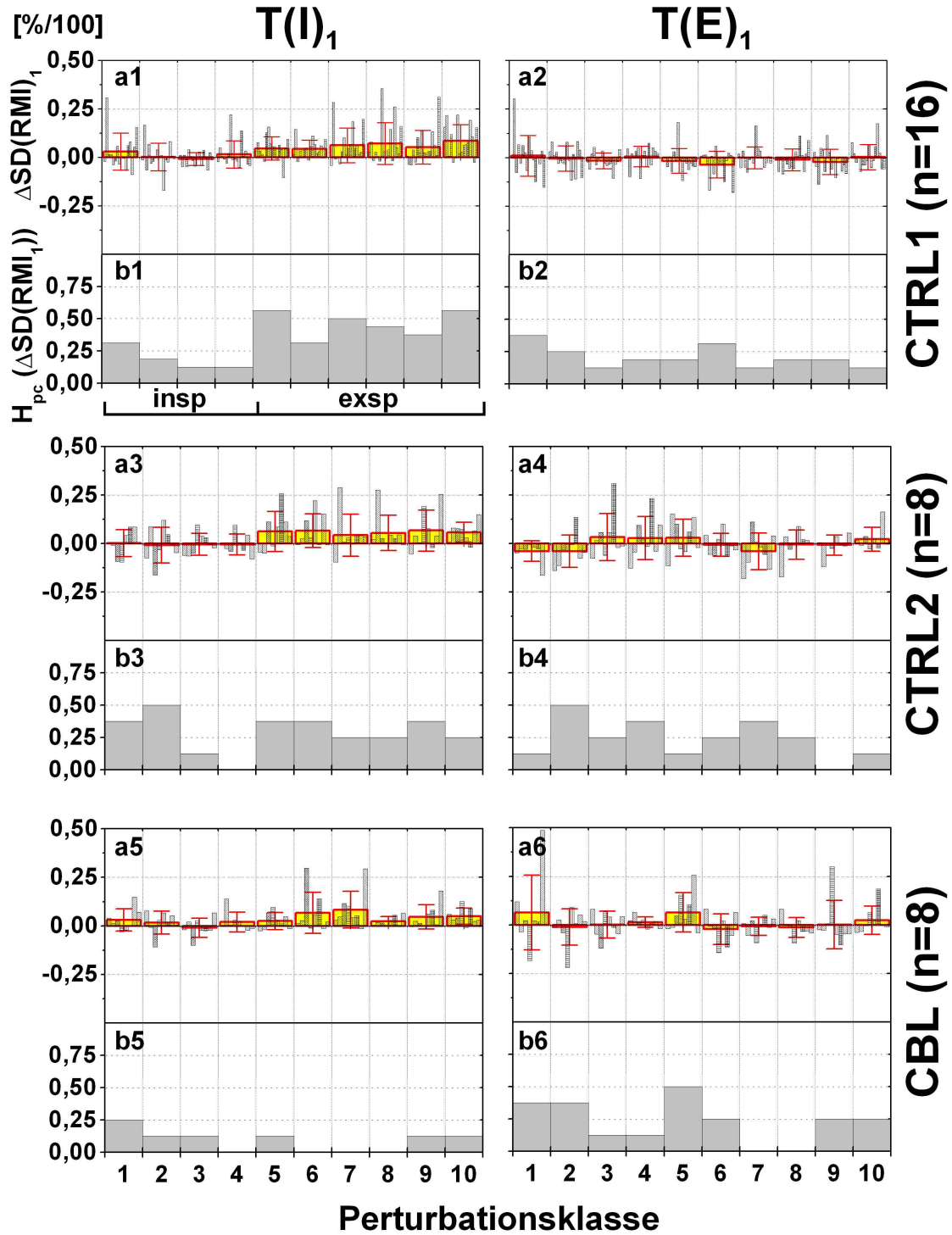


Abbildung 17: Interindividueller Vergleich und Gruppenanalyse der Variabilität  $SD(RMI)$  von  $T(I)_1$  und  $T(E)_1$ . Der Aufbau der Grafik entspricht Abb. 15 auf Seite 53. Für die Signifikanzprüfung (b-Diagramme) wurde der Bartlett-Test verwendet ( $\alpha = 0,01$ ).

$rV(I)_2 = 47,9$  und  $rV(I)_3 = 42,7$ , Tab. 9)

Die Variabilität von  $T(E)_1$  stieg bei einigen CTRL2-Probanden vor allem im Bereich des Phasenwechsel von Inspiration zu Expiration deutlich an ( $pc_3$  und  $pc_4$  in Abb. 17, a4). Wie bei CTRL1 war auch hier eine erhöhte Variabilität von  $T(E)$  in den **späteren** Atemzyklen festzustellen ( $\bar{H}_{pc^*}$ :  $22,5 \pm 15,4$  % des CTRL2-Kollektivs für  $T(E)_2$  und  $23,8 \pm 12,43$  % für  $T(E)_3$ ). Die Variabilitätsstärke  $rV$  des unmittelbar von der Perturbation betroffenen  $T(E)_1$ -Intervalls lag bei 44,7. Im zweiten Atemzyklus nach der Störung stieg  $rV(E)_2$  auf 65,3 und lag im dritten Atemzyklus bei  $rV(E)_3 = 46,4$ .

In der Gruppe der **cerebellären Patienten** wurden keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Ergebnissen von CTRL2 gefunden. Lediglich im interindividuellen Vergleich von  $T(E)_1$  zeigten sich Gruppenunterschiede. Die bei einigen CTRL2-Probanden im Bereich des Phasenübergangs beobachtete, desynchronisierende Wirkung der Plattformkipfung war bei CBL nicht vorhanden. Ein auffälliger Befund in der CBL-Gruppe war allerdings eine Zunahme der Variabilität von  $T(E)$  im zweiten und dritten Atemzyklus, die über den Vergleichswerten von CTRL2 lag (Tab. 8). Dieses Ergebnis zeigte sich auch in der Variabilitätsstärke  $rV$  von  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  (Tab. 9).

Bei der Gruppenauswertung der plattforminduzierten, respiratorischen Variabilität zeigte sich eine *Vulnerabilität* der Inspirationsphase, die sich besonders bei spätexpiratorischen Störungen manifestierte. Dem gegenüber hatte die Plattformkipfung eine deutlich geringere Wirkung auf die Expiration, wobei sich im ersten Atemzyklus nach Perturbation sogar ein stabilisierender Effekt feststellen ließ. Im Phasenübergang von Inspiration zu Expiration waren beiden Atemphasen besonders stabil. Der Desynchronisationseffekt konnte in beiden Atemintervallen über mehrere Atemzyklen hinweg nachgewiesen werden und hielt somit länger an als der Effekt der Modulation (Abschnitt 3.3.1.1). Die Gruppe der cerebellären Patienten unterschied sich nur unwesentlich von den gesunden Probandenkollektiven.

### 3.3.2 EMG- und CVP-Antworten im Gruppenvergleich

#### 3.3.2.1 Gruppenauswertung der EMG-Daten

**CTRL1.** An den Mittelwerten der untersuchten Parameter (Tab. 10) wird deutlich, dass die EMG-Reaktionen nicht vom Zeitpunkt der plattforminduzierten Störung innerhalb des Atemzyklus abhängig waren. In der CTRL1-Gruppe betrug die Reaktionslatenz des TAR pro  $pc$  im Durchschnitt  $130,2 \pm 19,3$  ms, die des TAL  $131,7 \pm 20,1$  ms. Die Anstiegszeit lag für den TAR bei  $43,4 \pm 16,8$  ms, für den TAL bei  $44,3 \pm 17,3$  ms. Bei der Auswertung der Amplituden zeigte sich bilateral ein mit zunehmender Perturbationsklasse, bzw. Versuchsdauer, einhergehender Abfall von  $\bar{A}^*(TA)$ . Die mittlere, normierte Amplitude des TAR erreichte in  $pc_2$  einen Maximalwert von  $129,2 \pm 72,5$  % und ging bis auf einen Minimalwert von  $83,1 \pm 51,4$  % in  $pc_9$  zurück (TAL-Werte:  $126,7 \pm 70,5$  % und  $78,3 \pm 49,5$  %). Der Variationskoeffizient von  $\bar{A}^*(TAr)$  erreichte in  $pc_4$  einen Minimalwert von 0,47 (TAL: 0,54 in  $pc_3$ ).

respiratorische Variabilität (rV) aller Probanden / Patienten																								
T(I) <sub>x</sub>										T(E) <sub>x</sub>														
ID	x=1		x=2		x=3		x=1		x=2		x=3		x=1		x=2		x=3							
	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-	Σ	Δ	+	-		Σ	Δ			
ct03	23,07	2,88	25,95	20,19	41,97	1,08	43,05	40,88	40,36	20,95	61,31	19,47	16,29	14,70	31,00	1,59	22,26	12,44	34,70	9,83	38,46	22,12	60,59	16,34
ct07	0,81	14,05	14,86	-13,25	46,84	2,25	49,09	44,59	31,32	1,81	33,13	29,52	1,21	41,85	43,06	-40,64	27,02	5,91	32,94	21,11	22,84	6,25	29,10	16,59
ct08	30,42	2,82	33,24	27,59	34,67	9,01	43,68	25,66	20,59	2,62	23,21	17,97	8,62	14,34	22,96	-5,71	21,15	1,76	22,92	19,39	14,55	6,77	21,32	7,78
ct09	24,71	3,22	27,93	21,50	51,73	0,74	52,47	50,99	32,88	0,00	32,88	32,88	17,50	13,60	31,11	3,90	23,17	12,78	35,95	10,39	7,26	14,14	21,41	-6,88
ct10	34,00	0,00	34,00	34,00	115,63	0,00	115,63	115,63	84,82	0,00	84,82	84,82	7,24	17,23	24,47	-10,00	84,52	0,51	85,03	84,00	84,06	0,00	84,06	84,06
ct11	21,77	7,94	29,71	13,84	28,08	17,82	45,71	10,46	57,56	14,78	72,34	42,77	6,67	14,90	21,57	-8,24	14,51	10,32	24,83	4,20	8,81	38,11	46,92	-29,37
ct12	99,78	3,77	103,55	96,00	81,29	0,00	81,29	81,29	47,54	7,29	54,83	40,26	6,46	45,80	52,26	-39,33	210,12	0,00	210,12	210,12	6,08	11,29	17,37	-5,21
ct14	12,54	5,00	17,54	7,53	21,91	2,77	24,69	19,14	20,72	0,53	21,25	20,18	9,89	1,71	11,60	8,18	42,82	0,00	42,82	42,82	44,25	0,00	44,25	44,25
ct15	97,24	0,01	97,25	97,24	73,83	5,03	78,85	68,80	23,12	10,33	33,45	12,79	22,48	16,38	38,86	6,10	64,25	8,23	72,47	56,02	21,79	19,10	40,89	2,69
ct16	3,38	12,37	15,74	-8,99	5,04	12,00	17,04	-6,96	51,15	4,77	55,92	46,38	4,78	31,96	36,74	-27,18	4,22	28,58	32,80	-24,37	31,94	20,79	52,74	11,15
ct18	102,95	1,04	103,98	101,91	78,69	0,63	79,32	78,05	55,71	2,46	58,17	53,25	11,11	12,99	24,10	-1,89	60,77	0,00	60,77	60,77	64,56	0,00	64,56	64,56
ct19	18,87	0,41	19,28	18,45	25,65	1,05	26,70	24,60	84,51	0,00	84,51	84,51	23,37	9,12	32,49	14,24	13,41	5,29	18,70	8,11	9,92	6,35	16,27	3,57
ct20	45,23	30,33	75,56	14,90	25,26	32,63	57,90	-7,37	0,00	26,81	26,81	-26,81	2,16	35,19	37,35	-33,03	61,82	4,58	66,40	57,24	0,00	70,43	70,43	-70,43
ct21	37,35	0,00	37,35	37,35	55,56	0,00	55,56	55,56	47,78	0,00	47,78	47,78	17,49	20,17	37,66	-2,67	74,37	0,49	74,86	73,89	73,78	0,00	73,78	73,78
ct22	64,72	1,38	66,10	63,35	59,11	0,08	59,19	59,03	47,86	0,92	48,78	46,94	9,63	37,63	47,26	-28,00	20,26	12,71	32,98	7,55	58,64	2,45	61,09	56,19
ct23	12,13	1,34	13,47	10,79	9,53	1,01	10,53	8,52	19,14	0,00	19,14	19,14	6,75	8,25	15,00	-1,50	5,73	8,31	14,04	-2,58	8,85	6,93	15,79	1,92
mittelw.	39,31	5,41	44,72	33,90	47,18	5,37	52,54	41,81	41,57	5,83	47,40	35,74	10,73	20,99	31,72	-10,26	46,90	7,00	53,89	39,90	30,99	14,05	45,03	16,94
stabw.	33,95	7,90	33,06	36,56	29,56	8,88	27,07	34,24	23,10	8,30	21,51	27,24	6,78	13,16	11,29	17,64	50,44	7,50	47,00	54,71	26,79	18,35	22,77	39,87
<0 [%]																								
>0 [%]																								

Tabelle 9: Analyse der Variabilitätsstärke (rV) aller Probanden und Patienten. Der Aufbau der Tabelle entspricht Tab. 7 auf Seite 55.

**Tabelle 10:** Auf Gruppenniveau wurde die Latenz bis zum Einsetzen der TA-Reaktion ( $\bar{T}(T_{Aon})$ ), die TA-Anstiegszeit ( $\bar{T}(T_{Aise})$ ), sowie die normierte TA-Amplitude ( $\bar{A}^*(TA)$ ) ausgewertet (Tab. 10). Die Analyse der Parameter wurde für jede *pc* getrennt durchgeführt, um eine mögliche Abhängigkeit der muskulären Reaktionen vom Zeitpunkt der Perturbation im Atemzyklus zu erkennen. Die Berechnung der Gruppenmittelwerte, der Standardabweichungen und der Variationskoeffizienten erfolgte bei  $\bar{T}(T_{Aon})$  und  $\bar{T}(T_{Aise})$  auf der Grundlage der absoluten Zeitwerte. Vor der Berechnung von  $\bar{A}^*(TA)$  wurden die absoluten Amplituden eines Probanden zunächst am Amplitudenmittelwert des individuellen Gesamtversuchs normiert.



**CTRL2 und CBL.** Die EMG-Gruppendaten der beiden Kontrollgruppen unterschieden sich kaum. Dagegen wiesen die cerebellären Patienten eine längere Reaktionslatenz auf, die beim TAr im Mittel  $142,7 \pm 37,9$  ms und beim TAl  $152,2 \pm 36,1$  ms betrug. Es zeigte sich eine mit zunehmender Versuchsdauer einhergehende Verlängerung der Latenzzeit: In  $pc_2$  begann die EMG-Reaktion des TAr bei durchschnittlich  $133,1 \pm 35,9$  ms, während in  $pc_8$  die Reaktion mit  $151,4 \pm 38,3$  ms deutlich verzögert einsetzte (TAl-Werte:  $144,4 \pm 34,8$  ms in  $pc_2$  und  $162,9 \pm 36,9$  ms in  $pc_{10}$ ). Auch die muskuläre Anstiegszeit dauerte in der Patientengruppe mit  $\bar{T}(TAr_{rise}) = 59,9 \pm 28,8$  ms und  $\bar{T}(TAl_{rise}) = 62,6 \pm 29,8$  ms länger als bei CTRL2 und CTRL1. Bei diesem Parameter zeigte sich keine eindeutige Veränderung in Abhängigkeit von der Perturbationsklasse. Die Ergebnisse aus der Auswertung der Amplituden unterschieden sich nicht von denen der gesunden Probanden.

### 3.3.2.2 Gruppenergebnisse der CVP-Auswertung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Verschiebung des Körperschwerpunktes in der frontalen ( $CVP_x$ ) und sagittalen ( $CVP_y$ ) Ebene vom Zeitpunkt der plattforminduzierten Störung innerhalb des Atemzyklus beeinflusst wird. Der Gruppenauswertung wurden hierzu die in Abschnitt 2.5.2.3 definierten, individuellen Parameter zugrunde gelegt, welche zum einen die Latenzen ( $T(ap)$ ,  $T(rl)$ ) und zum anderen die Strecken ( $A(ap)$ ,  $A(rl)$ ) der CVP-Reaktion einer Versuchsperson beschreiben. Aus diesen individuellen Parametern wurde für jede Perturbationsklasse der Gruppenmittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient berechnet.

Wie bei der Auswertung der TA-Reaktionen in Abschnitt 3.3.2.1 fand sich bei den untersuchten Versuchsgruppen CTRL1, CTRL2 und CBL **keine Abhängigkeit** der CVP-Reaktionen vom Zeitpunkt der plattforminduzierten Perturbation innerhalb des Atemzyklus.

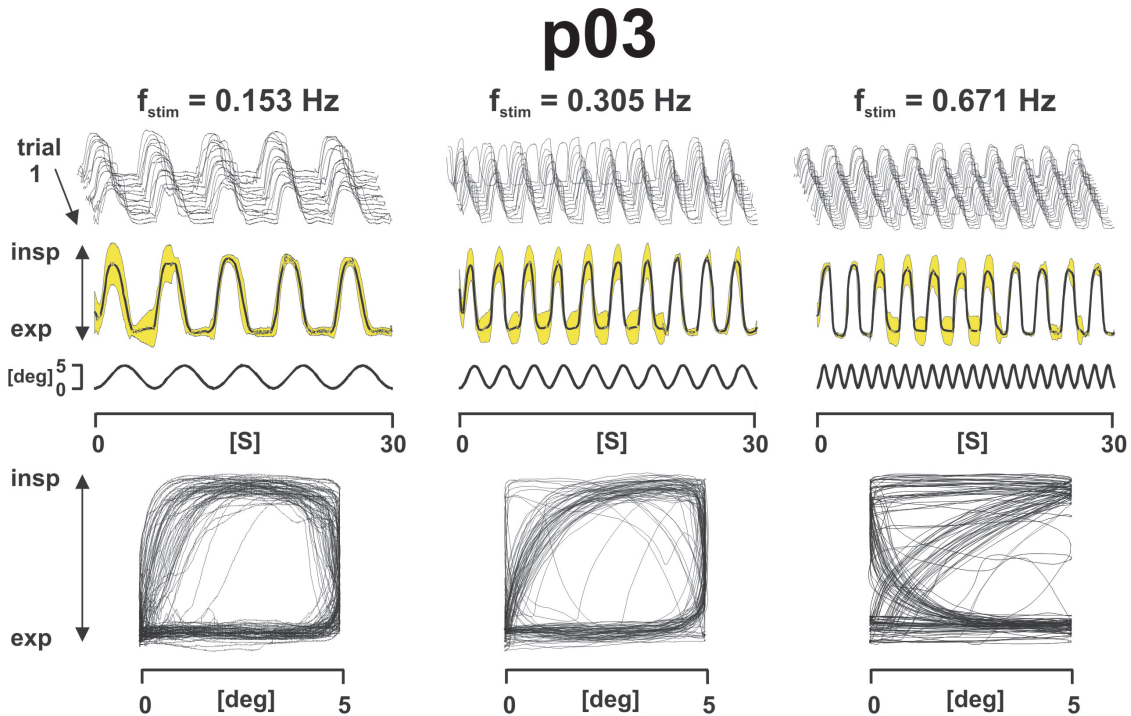
## 3.4 Einzelfalldarstellungen aus dem Paradigma *Koordination*

Wie bei der *Perturbation* wurde für das Koordinationsparadigma zunächst eine Pilotstudie mit acht jungen, gesunden Probanden (Tab. 1) durchgeführt. Die dabei gewonnenen Daten wurden zunächst mit Hilfe der grafischen Verfahren (Abschnitt 2.5.1) ausgewertet, wodurch ein erster Einblick in die Physiologie der Interaktion zwischen Atmung und Standmotorik bei erwarteten, posturalen Störungen ermöglicht wurde.

### 3.4.1 Adaptation der Atmung an erwartete, motorische Störungen

Die Auswertung der Pilotstudie lieferte deutliche interindividuelle Unterschiede im Atemverhalten der Probanden. Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die Ergebnisse zweier Probanden **p03** und **p04** (Tab. 1). Bei beiden Versuchspersonen wurden je drei Stimulationsfrequenzen appliziert, die sich nach einer vorangehenden Ruhemessung richteten, bei der die Atemruhefrequenz im aufrechten Stand bestimmt worden war. In der Mitte sieht man

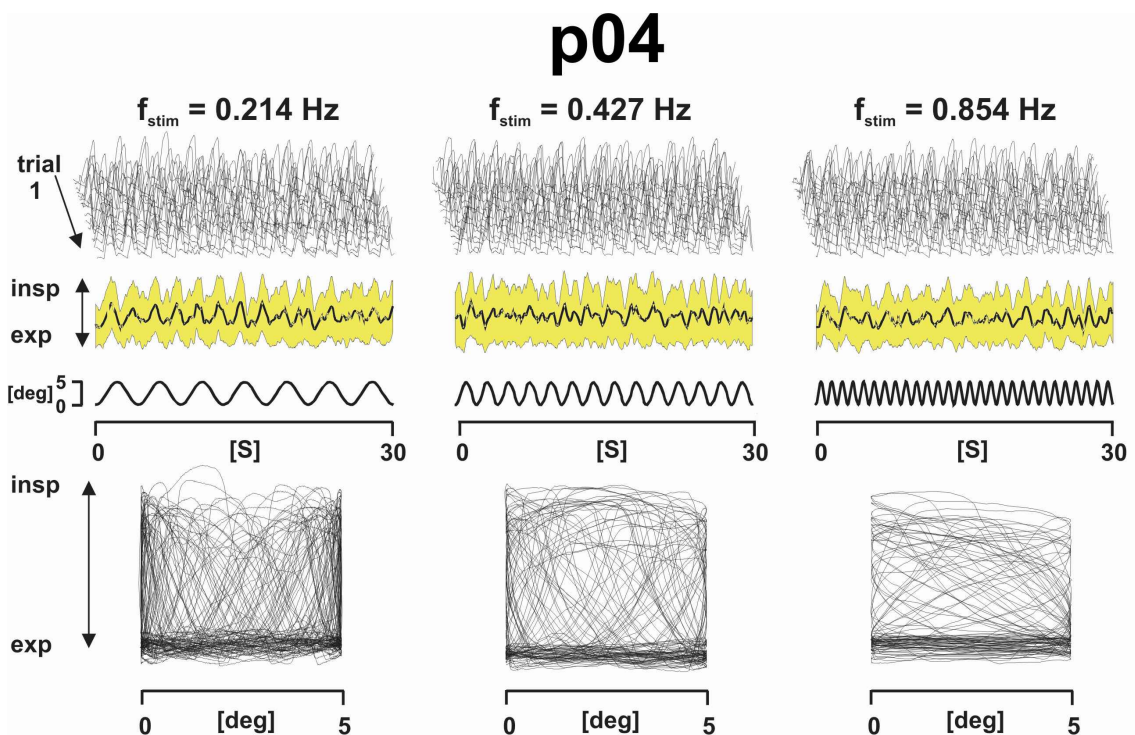
bei beiden Versuchspersonen die Auswertung der Atmung bei einer Stimulationsfrequenz, die etwas oberhalb der Atemruhefrequenz lag. In gleicher Weise wurden links die bei der halben, und rechts die bei der doppelten Reizfrequenz registrierten Daten abgebildet. Bei



**Abbildung 18:** Die grafische Auswertung der der Atmung von Proband **p03** (Tab. 1), die bei drei unterschiedlichen Reizfrequenzen aufgezeichnet worden war, wurde hier in Form von „Analyseblöcken“ zusammengefasst. Im oberen Teil eines Blocks wurde die Atemtätigkeit in 30 s-Durchläufen registriert und zu Wasserfalldiagrammen zusammengefasst. Aus den Einzeldurchläufen wurden Mittelwertkurven und Standardabweichungen berechnet (unterhalb der Wasserfalldiagramme). Zusätzlich wurden die sinusförmigen Stimulationsfunktionen der Plattform eingezeichnet. Mit Hilfe von Vektordiagrammen wurden im unteren Bereich des Analyseblocks die respiratorischen Signale als Funktion der sinusförmigen Plattformkippen abgebildet.

Proband **p03** (Abb. 18, Tab. 1) fiel bei allen drei Reizfrequenzen eine hohe Regelmäßigkeit der Atmung auf. Diese Synchronizität führte in den Wasserfalldiagrammen zu einer sehr genauen Deckung der Durchläufe, die in den entsprechenden Mittelwertkurven zu sehr geringen Standardabweichungen führte. Zeichnet man im Geiste von diesen Mittelwertkurven aus senkrechte Verbindungslinien zu den darunterliegenden Stimulationsfunktionen, so erkennt man, dass die Atmung des Probanden **p03** bei allen drei Frequenzen sehr genau an die sinusförmige Bewegung der Plattform ankoppelte: Am Beginn der Aufwärtsbewegung (*toes up*) der Plattform begann die Versuchsperson mit der Inspiration. Am Beginn der Abwärtsbewegung (*toes down*) begann sie mit der Expiration. Vereinzelt ist ein Phasensprung von 180° erkennbar. Hier setzte die Expiration bei *toes up* und die Inspiration bei *toes down* ein. In der langsamen und mittleren Frequenz kam es aufgrund einer 1:1-Koordination des Atemrhythmus an die Plattformkippen zu einer deutlichen Veränderung der Atemfrequenz des Probanden. Bei der schnellen Frequenz von 0,67 Hz ging die Ver-

suchsperson zu einer 1:2-Koordination von Atmung und Plattformbewegung über. Das hohe Maß an Genauigkeit der Kopplung sowie die Art des Kopplungsverhältnisses erkennt man an den Kreisformen der Vektordiagramme. Das beschriebene Koordinationsmuster von *toes up*-Inspiration und *toes down*-Expiration führte zu einer Bewegung des Vektors im Uhrzeigersinn.



**Abbildung 19:** Grafische Auswertung der Atmung von Proband **p04** (Tab. 1). Für Erläuterungen siehe Legende von Abb. 18.

Die Atmung des Probanden **p04** (Abb. 19, Tab. 1) zeigte hingegen ein völlig anderes Verhalten. Im Gegensatz zu **p03** lagen die Wasserfalldiagramme bei allen drei Stimulationsfrequenzen nicht übereinander, sodass auch in den Mittelwertskurven bei kleineren Amplituden die Atemperiodik wie „verwaschen“ erschien. Entsprechend groß fielen die Standardabweichungen aus. Die grafische Auswertung zeigte bei diesem Probanden nur eine schwache Kopplung der Atmung an die Plattformbewegung. Diese Abwesenheit einer koordinativen Beziehung zwischen motorischem Reiz und Atmung wurde auch durch die Vektordiagramme verdeutlicht. Im Gegensatz zu den klaren, kreisförmigen Vektordiagrammen von **p03**, konnte bei **p04** keine eindeutige Beziehung im Zeitverlauf der beiden Signale festgestellt werden.

Diese ganz unterschiedlichen Verhaltensweisen der Atmung stellten Extremformen der in der Pilotstudie beobachteten, respiratorischen Reaktionsmuster dar. So fanden sich einige Probanden, die in bestimmten Frequenzbereichen ihren Atemrhythmus stärker an den Reiz ankoppelten als in anderen. Um diesen Zusammenhang von Koordination und Reizfrequenz genauer zu untersuchen, wurde die Studie entsprechend der in Abschnitt 2.4 beschriebenen

Weise erweitert. Analog zum Ergebnisteil der Perturbation, soll nun die grafische und parametrische Analyse von drei Einzelfällen, zwei gesunden Probanden und einem cerebellären Patienten, vorgestellt werden.

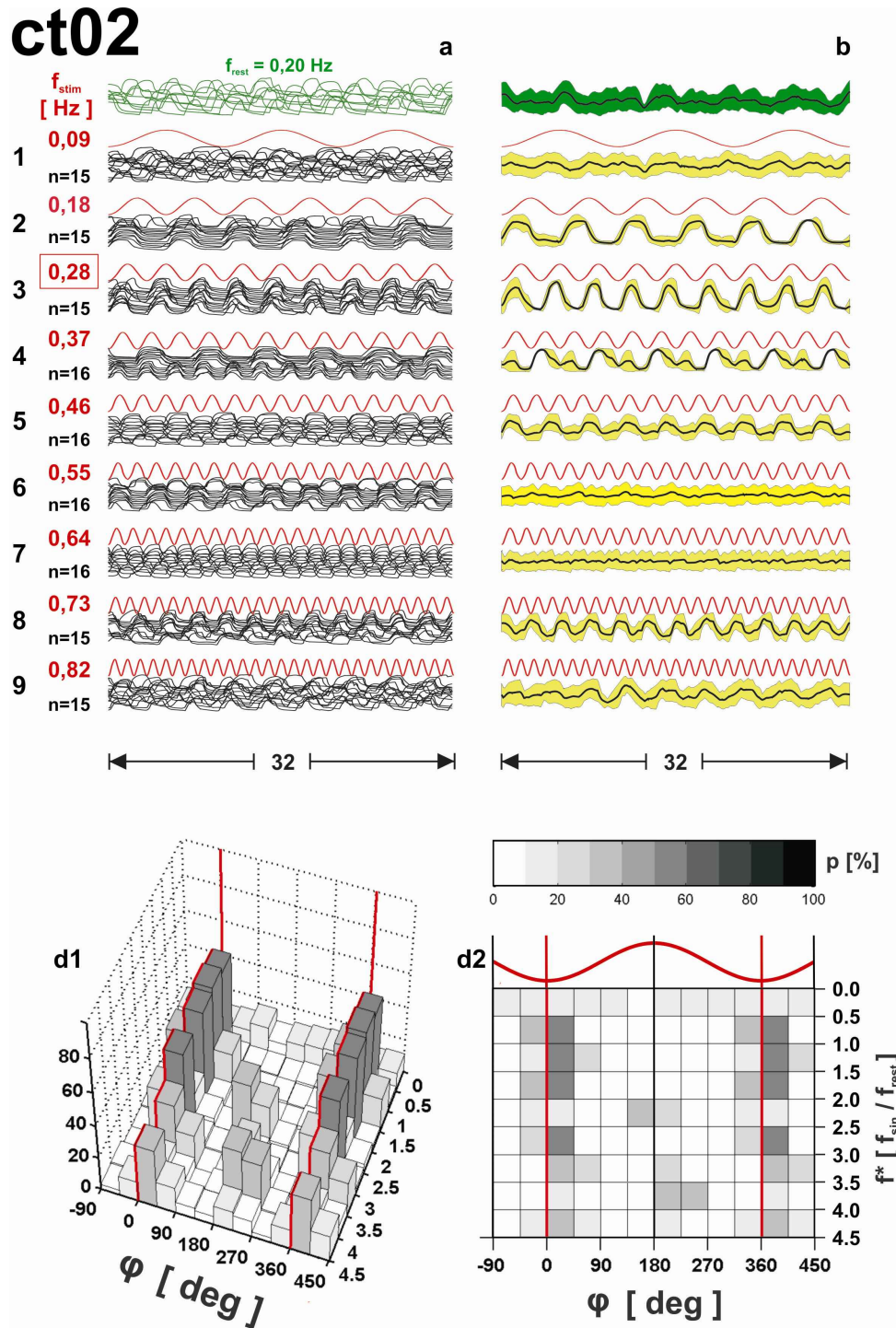
### 3.4.1.1 Starke Kopplung als Merkmal der Atmung

Als erster Einzelfall wurde die Atmung eines Probanden **ct02** (Tab. 2) aus der CTRL1-Gruppe untersucht. Das Experiment bestand in diesem Fall aus 9 Reizfrequenzen, welche von  $0,5 \cdot f_{rest}$  bis  $4,12 \cdot f_{rest}$  reichten. Es wurden im Mittel  $64$  und  $133,4 \pm 18,5$  inspiratorische Periodendauern für die Auswertung der Atmung unter Ruhe- und Stimulationsbedingungen verwendet. Abbildung 20 zeigt die Ergebnisse dieser Analyse.

Bei diesem Probanden fiel die hohe, spontane Variabilität der Atmung im aufrechten, ruhigen Stand auf.  $\bar{T}_{rest}(I + E)$  betrug im Durchschnitt  $5,1 \pm 1,06$  s ( $f_{rest} = 0,21$  Hz). Die bei der langsamsten Reizfrequenz ( $f_{stim} = 0,09$  Hz;  $f_{stim}^* = 0,46$ ) gemessenen Atmungssignale wiesen „auf den ersten Blick“ keinen Unterschied zur Ruheatmung auf (Abb. 20, a und b). Die Auswertung der inspiratorischen Periodendauern (nicht abgebildet) zeigt jedoch, dass eine langsame Plattformschwingung das Atemverhalten bereits deutlich veränderte. Die mittlere Periodendauer wurde beschleunigt, bei gleichzeitiger Abnahme der Variabilität ( $\bar{T}(I + E) = 3,97 \pm 0,8$  s). Im folgenden Versuchsabschnitt wurde  $f_{stim}$  auf  $0,18$  Hz verdoppelt ( $f_{stim}^* = 0,92$ ). Gegenüber der vorherigen Stimulationsfrequenz kam es zu einer Zunahme der respiratorischen Periodizität. Dies wird durch das genauere „Übereinanderliegen“ der Wasserfalldiagramme in Abbildung 20, a sowie die geringeren Standardabweichungen der Mittelwertkurven in Abbildung 20, b verdeutlicht. Proband **ct02** (Tab. 2) atmete bei dieser Reizfrequenz langsamer und stabiler als unter Ruhebedingungen ( $\bar{T}(I + E) = 5,2 \pm 0,7$  s). Zwischen der Atmung und der Plattformkipfung ließ sich ein Koordinationsverhältnis von 1:1 feststellen. Die Koordination nahm bei  $f_{stim} = 0,28$  Hz ( $f_{stim}^* = 1,37$ ) weiter zu. Bei dieser Stimulationsfrequenz, die höher als die Atemruhefrequenz war, betrug  $\bar{T}(I + E) = 3,63 \pm 0,4$  s. Somit war die Zunahme der respiratorischen Periodizität mit einer engen **Kopplung** zwischen Inspirationsbeginn und Aufwärtsbewegung der Plattform assoziiert. Der Vergleich zwischen diesem Versuchsabschnitt und den vorherigen Abschnitten verdeutlichte die Fähigkeit dieses Probanden, die Frequenz der eigenen Atmung zum Zwecke einer 1:1-Koordination an die Frequenz der sinusförmiger Plattformkipfung anzupassen.

Im vierten Versuchsabschnitt kam es zwischen der Atmung des Probanden **ct02** (Tab. 2) und der Bewegung der Plattform zunächst zu einer regelmäßigen 1:2-Koordination. Nach 8 Durchläufen verdoppelte der Proband seine Atemfrequenz, wodurch eine 1:1-Koordination entstand. Bei beiden Koordinationsmustern war der Beginn der Inspiration an den Beginn der Aufwärtsbewegung gekoppelt, wobei eine starke Tendenz zum früheren Einsetzen der Inspiration im Sinne einer Antizipation des nächsten Zyklusbeginns zu erkennen war (Mittelwertkurven in Abb. 20, b). Somit ließ sich bei dieser Reizfrequenz die Tendenz der Atmung erkennen, unter Beibehaltung stabiler Phasenbeziehungen verschiedene Koordinationsverhältnisse mit der Plattformbewegung einzugehen. Dies konnte in schwächerer Ausprägung auch für die Versuchsblöcke 5 und 8 festgestellt werden. In den Versuchsblöcken





**Abbildung 20:** Grafische und parametrische Auswertung der Atmung des gesunden Probanden **ct02** (Tab. 2). Bildteil **a**: Zu Wasserfalldiagrammen zusammengefaßte und in vertikaler Richtung nach steigender Reizfrequenz sortierte Durchläufe des Atmungssignals. Bildteil **b**: Aus den Durchläufen von **a** errechnete Mittelwertkurven (dicke, schwarze Linien) und Standardabweichungen (gelbe Flächen). Zusätzlich wurden in **a** und **b** die Daten der Ruheatmung (grün). **Unterer Abschnitt:** Häufigkeitsverteilung des Inspirationsbeginns in Form von dreidimensionalen Säulendiagrammen in einer perspektivischen Ansicht **d1** und in der Sicht von oben **d2** dargestellt. Weitere Erläuterungen in Abb. 2.5.2.1.

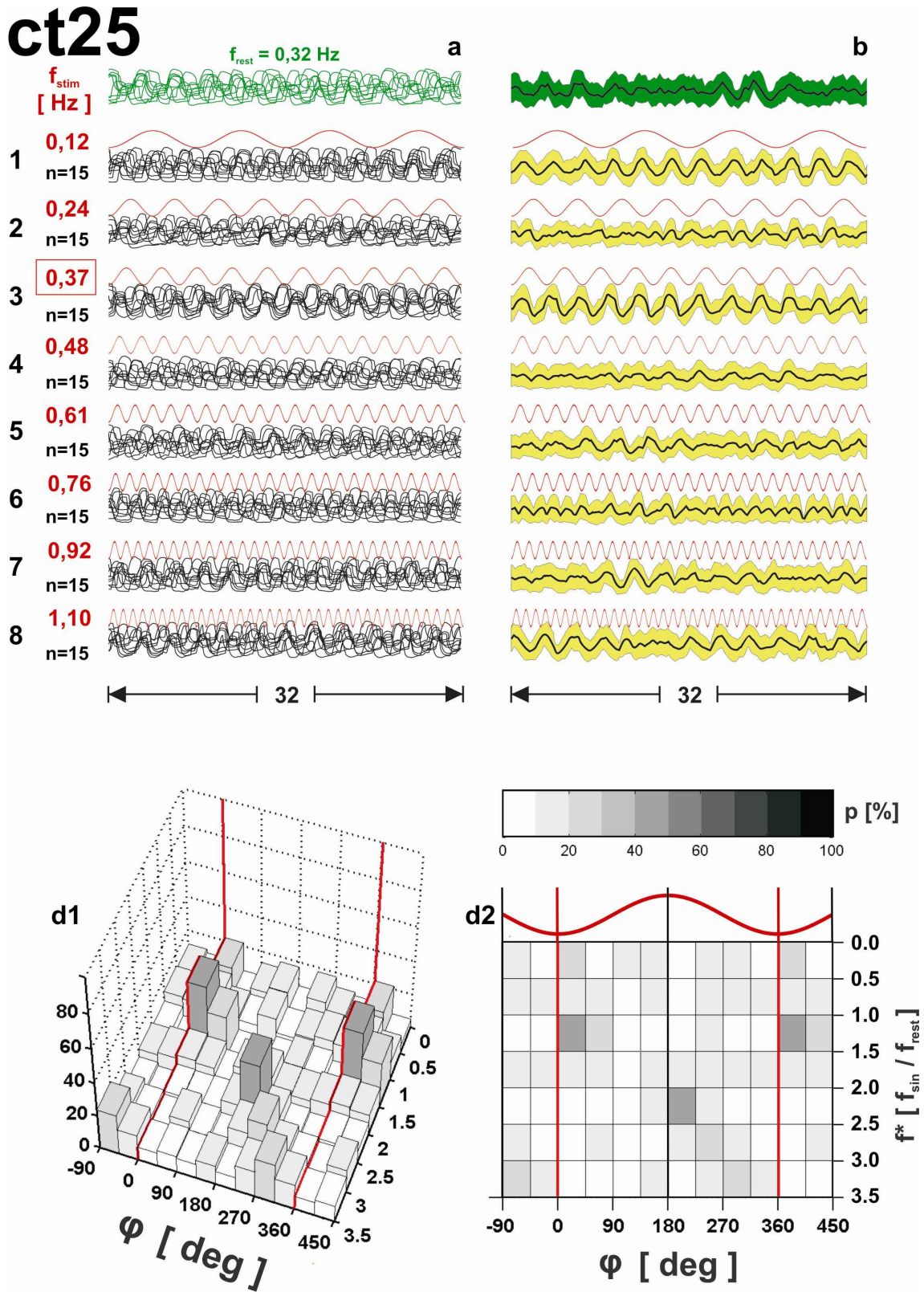
6 ( $f_{stim} = 0,55$  Hz;  $f_{stim}^* = 2,75$ ) und 7 ( $f_{stim} = 0,64$  Hz;  $f_{stim}^* = 3,2$ ) wurde hingegen ein hohes Maß an Frequenzstabilität beobachtet, während die Kopplung aufgrund schwankender Phasenbeziehungen geringer ausfiel. Mit zunehmender Stimulationsfrequenz war in den Versuchsabschnitten 5, 6, 7 und 8 auch eine Zunahme der Atemfrequenz festzustellen. Dabei fielen die Standardabweichungen mit Ausnahme von Abschnitt 5 und 8 als Ausdruck der großen Stabilität von  $T(I+E)$  niedrig aus:  $\overline{T(I+E)} = 4,0 \pm 0,8$  s in Block 5;  $3,6 \pm 0,25$  s in Block 6 und  $3,1 \pm 0,26$  s in Block 7. Im letzten Versuchsabschnitt lag  $T(I+E)$ , vergleichbar mit Abschnitt 1, bei einem durchschnittlichen Wert von  $3,7 \pm 0,65$  s. Allerdings zeigte die mittlere, inspiratorische Periodendauer bei  $f_{stim} = 0,82$  Hz ( $f_{stim}^* = 4,12$ ) im Vergleich zur Reizfrequenz von Versuchsabschnitt 1 eine deutlich geringere Streuung von  $T(I+E)$ .

Die bevorzugten Phasenbeziehungen zwischen Atmung und Plattformbewegung wurden mittels einer phasen- und frequenzklassenbasierten Häufigkeitsverteilung des Inspirationsbeginns untersucht. (Für methodische Erläuterungen siehe Abschnitt 2.5.2.1, Darstellung der parametrischen Auswertung in Abb. 20, d1 und d2). Im langsamsten Frequenzabschnitt  $\Delta f [0,0;0,5]$  unterschied sich die beobachtete Verteilung der Inspiration nicht signifikant ( $p < 0,001$ ) von der hypothetischen Gleichverteilung des Ereignisses ( $\chi^2$  in  $\Delta f [0,0;0,5]$ :  $p = 0,75$ ). In den höheren Frequenzabschnitten zeigte sich dagegen eine hochsignifikante Kopplung der Inspiration mit der Aufwärtsbewegung der Plattform:  $H_{\Delta\phi[0;45]} = 54,7\%$  in  $\Delta f [0,5;1,0]$ ;  $57,8\%$  in  $\Delta f [1,0;1,5]$  und  $54,9\%$  in  $\Delta f [1,5;2,0]$ ). Bei weiterer Zunahme von  $f_{stim}^*$  ließ sich einerseits ein wechselndes, phasisches- und antiphasisches Kopplungsverhalten der Inspiration feststellen (antiphasische Kopplungsmuster in  $\Delta f [2,0;2,5]$  und  $\Delta f [3,5;4,0]$ ), wobei das phasische Kopplungsmuster höhere Inzidenzen als das antiphasische erreichte. Andererseits nahm die Stärke der Kopplung insgesamt ab ( $H_{\Delta\phi[0;45]} = 35,3\%$  in  $\Delta f [4,0;4,5]$ ). Nichtsdestotrotz war die Wahrscheinlichkeit einer Gleichverteilung der Inspiration über alle Frequenz- und Phasenabschnitte sehr gering:  $p = 3,82 \cdot 10^{-274}$ . Der  $\chi^2$ -Test lieferte mit Ausnahme des ersten Frequenzabschnitts in allen  $\Delta f$  eine signifikante Koordination von Atmung und Reizfunktion.

Die Atmung des Probanden **ct02** (Tab. 2) ließ sich durch die Stimulation innerhalb eines Frequenzbereichs modulieren, der vom 0,5- bis 4,5-fachen von  $f_{rest}$  reichte. Hierbei zeigte sich eine stabile Kopplung zwischen Atmung und Plattformbewegung, die bei Frequenzen im Bereich von  $f_{rest}$  am stärksten ausgeprägt war, und die zu den Grenzen des untersuchten Frequenzbereichs hin abnahm. Mit steigender  $f_{stim}$  blieb die Stabilität der Kopplung durch einen Wechsel des Koordinationsverhältnisses erhalten. Dabei ließen sich zwei bevorzugte Phasenlagen feststellen, die im Bereich der Aufwärts- sowie der Abwärtsbewegung der Plattform lagen. Die stabilere, phasische Kopplung, trat im niedrigeren Frequenzbereich auf, während die antiphasische Beziehung von Inspiration und Stimulus bei höheren Reizfrequenzen häufiger beobachtet wurde.

### 3.4.1.2 Schwache Kopplung als Merkmal der Atmung

Als zweite Einzelfalldarstellung wird in diesem Abschnitt die Atmung des Probanden **ct25** (Tab. 2) aus der CTRL2-Gruppe vorgestellt. Die Analyse der in der Ruhemessung aufge-



**Abbildung 21:** Grafische und parametrische Auswertung der Atmung des gesunden Probanden **ct25** (Tab. 2). Der Aufbau der Darstellung entspricht Abb. 20.

zeichneten Daten ergab ein  $\bar{T}(I + E)$  von  $3,12 \pm 0,44$  s ( $n = 64$ ). Damit war die  $f_{rest}$  dieser Versuchsperson mit 0,30 Hz höher als die von Proband **ct02** (Tab. 2). Für die Auswertung des Stimulationsteils wurden pro Versuchsabschnitt durchschnittlich  $182 \pm 8,3$  inspiratorische Periodendauern verwendet. Es wurden 8 unterschiedliche Reizfrequenzen appliziert, die vom 0,4- bis 3,4-fachen von  $f_{rest}$  reichten.

Im Gegensatz zu Proband **ct02** zeigte die in Abbildung 21, a und b dargestellte, grafische Auswertung in fast allen Versuchsblöcken eine **geringe** Kopplung der Atmung an die sinusförmige Stimulationsfunktion. Eine bevorzugte Phasenbeziehung zwischen beiden Signalen, wie sie für die Versuchsperson **ct02** beschrieben worden war, konnte bei **ct25** nicht beobachtet werden. Die geringe Phasenkopplung führte in den meisten Versuchsabschnitten des Experiments zu einem geringen „Übereinanderliegen“ der Atemzyklen (Abb. 21, a). Hierdurch ließen sich in Abbildung 21, b die sich periodisch abwechselnden Inspirations- und Expirationsphasen der Mittelwertskurven nicht mehr klar voneinander trennen. Die höhere Variabilität der Atmung drückte sich in größeren Standardabweichungen (Bildteil b) aus. Nur im ersten und dritten Versuchsblock konnte eine stärkere Kopplung zwischen Atmung und Reizfunktion festgestellt werden, die zu einer geringeren Streuung von  $\bar{T}(I + E)$  führte:  $2,68 \pm 0,19$  s bei  $f_{stim} = 0,12$  Hz ( $f_{stim}^* = 0,4$ ) und  $2,79 \pm 0,31$  s bei  $f_{stim} = 0,37$  Hz ( $f_{stim}^* = 1,1$ ). In den Versuchsabschnitten mit schwächerer Kopplung war die Standardabweichung von  $T(I + E)$  höher ( $2,89 \pm 0,69$  s in Block 5 und  $2,67 \pm 1,78$  s in Block 6). Unter Stimulationsbedingungen lag ein durchschnittlich kürzeres  $T(I + E)$  als unter Ruhebedingungen vor:  $2,7 \pm 0,1$  s (Mittelwert der  $T(I + E)$  aller Stimulationsfrequenzen).

Die in den Bildabschnitten d1 und d2 von Abbildung 21 dargestellte Häufigkeitsverteilung des Inspirationsbeginns bestätigte den Eindruck einer geringen, nur auf wenige Reizfrequenzen beschränkten Kopplung von Atmung und Plattformkipfung. In  $\Delta f [1, 0; 1, 5]$  und  $\Delta \phi [0; 45]$ , sowie in der  $\Delta f [2, 0; 2, 5]$  und  $\Delta \phi [180; 225]$  wurden mit  $H = 41,5\%$  und  $41,1\%$  die höchsten Inzidenzen des Gesamtversuchs erreicht. Ähnlich wie bei Versuchsperson **ct02** (Tab. 2) wurde bei einer Stimulationsfrequenz, die im Bereich der Atemruhefrequenz von **ct25** (Tab. 2) lag, eine Kopplung der Inspiration an die Aufwärtsbewegung der Plattform beobachtet. Bei einer Stimulation mit der doppelten Atemruhefrequenz wechselte die Inspiration in ein antiphasisches Kopplungsverhalten. Die Wahrscheinlichkeit einer Ungleichverteilung der Beobachtungsergebnisse über alle Frequenz- und Phasenabschnitte betrug  $p = 6,56 \cdot 10^{-81}$ .

Im Vergleich zu Proband **ct02** (Tab. 2) ließ sich bei Versuchsperson **ct25** eine insgesamt geringere Kopplungsstärke von Atmung und Plattformbewegung nachweisen. Das Kopplungsmaximum trat auch hier im Bereich der Atemruhefrequenz auf; ein zweites Maximum fand sich bei der doppelten Stimulationsfrequenz. In den Frequenzbereichen zwischen diesen harmonischen Vielfachen von  $f_{rest}$  konnte dagegen nur eine geringe Kopplungsstärke beobachtet werden.



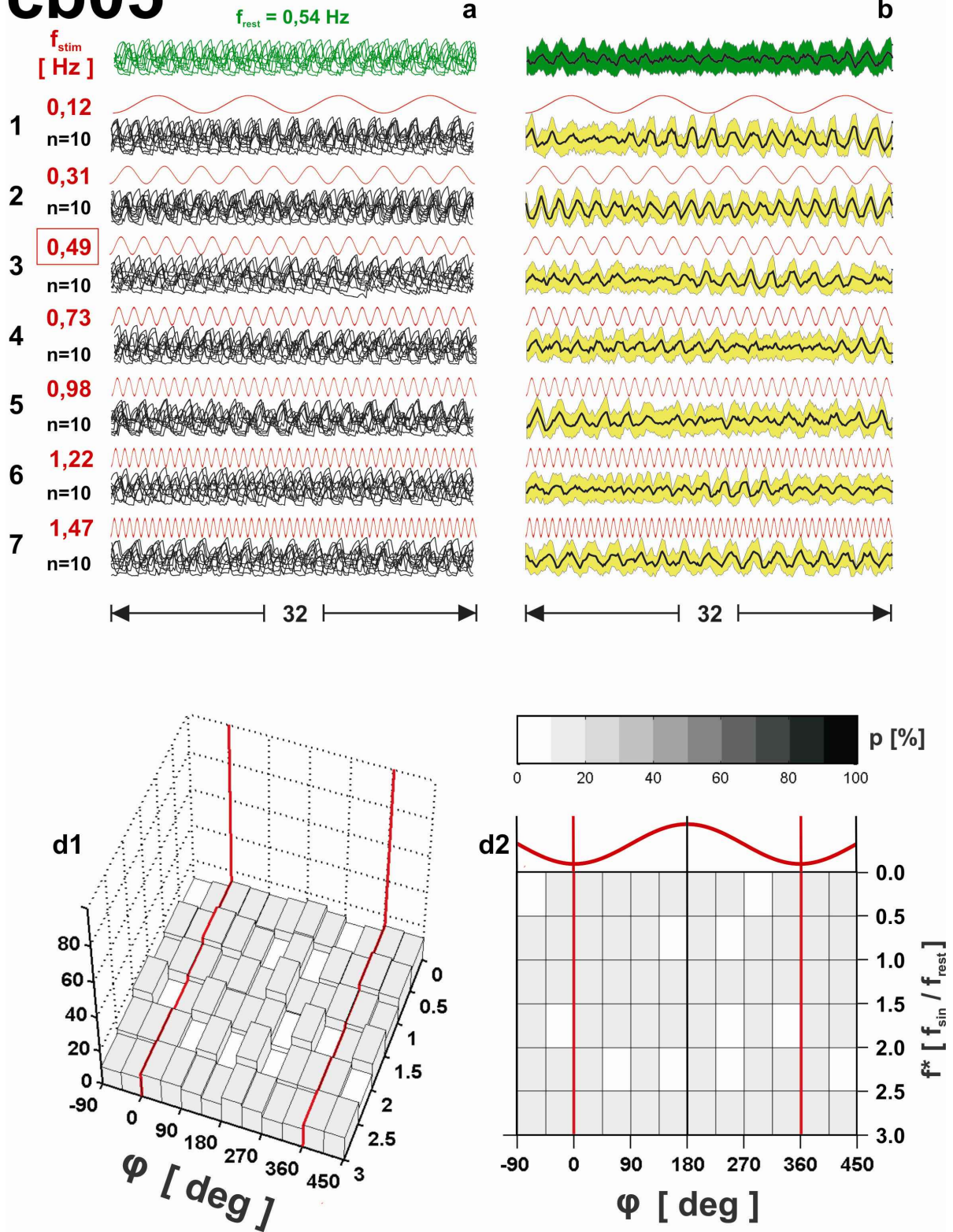
**cb05**

Abbildung 22: Grafische und parametrische Auswertung der Atmung des cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2). Der Aufbau der Grafik entspricht Abb. 20

### 3.4.1.3 Entkopplung von Atmung und posturaler Stimulation eines cerebellären Patienten

Neben den beiden gesunden Probanden **ct02** und **ct25** (Tab. 2) soll an dieser Stelle das Atemverhalten des cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2) untersucht werden, der bereits in Abschnitt 3.2.1.4 vorgestellt worden war. Der Versuch bestand aus der Ruhemessung und 7 Reizfrequenzen. Pro Reizfrequenz wurden dabei 10 Durchläufe aufgezeichnet. Sowohl die Zahl der Stimulationsfrequenzen als auch die Anzahl der Durchläufe wurden bei diesem Patienten reduziert, da ein längeres Stehen auf der Plattform aufgrund der ausgeprägten Standataxie nicht zumutbar war. Trotz der verkürzten Versuchsdurchführung konnte pro Versuchsabschnitt eine ausreichend große Zahl von inspiratorischen Periodendauern gemessen werden ( $174 \pm 13,9$ ). Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigte **cb05** eine höhere Atemruhefrequenz ( $0,54 \text{ Hz} \approx 33 \text{ Atemzüge/min}$ ). Die Auswertung der Ruhemessung lieferte ein  $\bar{T}_{rest}(I+E)$  von  $1,84 \pm 0,11 \text{ s}$ . Anhand des Variationskoeffizienten  $cv_{T(I+E)} = 0,11/1,84 = 0,06$  wurde die größere Stabilität der Ruheatmung im Vergleich zu Proband **ct02** (Tab. 2) deutlich ( $cv_{T(I+E)} = 0,20$ ).

Neben der Ruhemessung fiel in den Bildabschnitten **a**, **b** von Abbildung 22, auch unter Stimulationsbedingungen eine sehr konstante Atemfrequenz des Patienten auf, die auf eine sehr geringe Modulation der Atemzyklusdauer zurückzuführen war. Hierdurch war in fast allen Mittelwertskurven von Bildteil **b** die zwischen Inspiration und Expiration wechselnde Periodik der Atmung gut erkennbar. Auch die Standardabweichungen blieben über alle Versuchsblöcke relativ unverändert. Ein qualitativer Unterschied zwischen der Atmung in Ruhe und während der Stimulation konnte anhand der grafischen Auswertung nicht eindeutig festgestellt werden. Die Analyse von  $T(I+E)$  bestätigte den Eindruck einer „Autonomie“ der Atmung gegenüber äußeren, posturalen Stimulationen. Bei  $f_{stim} = 0,12 \text{ Hz}$  ( $f_{stim}^* = 0,23$ ) kam es gegenüber  $\bar{T}_{rest}(I+E)$  zu einer geringen Abnahme der Atemfrequenz:  $\bar{T}(I+E) = 1,98 \text{ s} \Rightarrow f = 0,50 \text{ Hz}$ . Mit steigender  $f_{stim}$  kam es im weiteren Verlauf der Sitzung zu einer Zunahme der Atemfrequenz auf maximal  $0,62 \text{ Hz}$  ( $\approx 37 \text{ Atemzüge/min}$ ), ohne dass klinische Zeichen einer Hyperventilation auftraten. Der Variationskoeffizient blieb bei allen Reizmessungen durchgehend niedrig:  $\bar{cv}_{T(I+E)} = 0,084 \pm 0,019$ .

Im Gegensatz zu den Probanden **ct02** und **ct25** (Abb. 20, d und 21, d) konnte in keiner Frequenz- oder Phasenklasse eine Häufung des Inspirationsbeginns festgestellt werden (Häufigkeitsverteilungen **d1** und **d2**, Abb. 22). Beim  $\chi^2$ -Test konnte daher in keiner  $\Delta f$  ein signifikanter Unterschied zwischen der beobachteten Verteilung der Inspiration und der hypothetischen Gleichverteilung festgestellt werden ( $H = 0\%$ ). Die Teststatistik für die beobachtete Verteilung der Inspiration über alle Frequenzklassen des Versuchs lieferte einen insignifikanten  $p$ -Wert von  $0,87$  ( $\alpha = 0,001$ ).

Der Atemrhythmus des cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2) zeichnete sich bereits in der Ruhemessung durch eine geringe, „spontane“ Variabilität der zeitlichen Parameter aus. Unter Stimulationsbedingungen kam es zu **keiner** Anpassung der Atmung an die wechselnden Reizfrequenzen der kontinuierlichen, also erwarteten Plattformkipfung. Die Atemtätigkeit des Patienten war somit von der motorischen Reizsituation **abgekoppelt**.

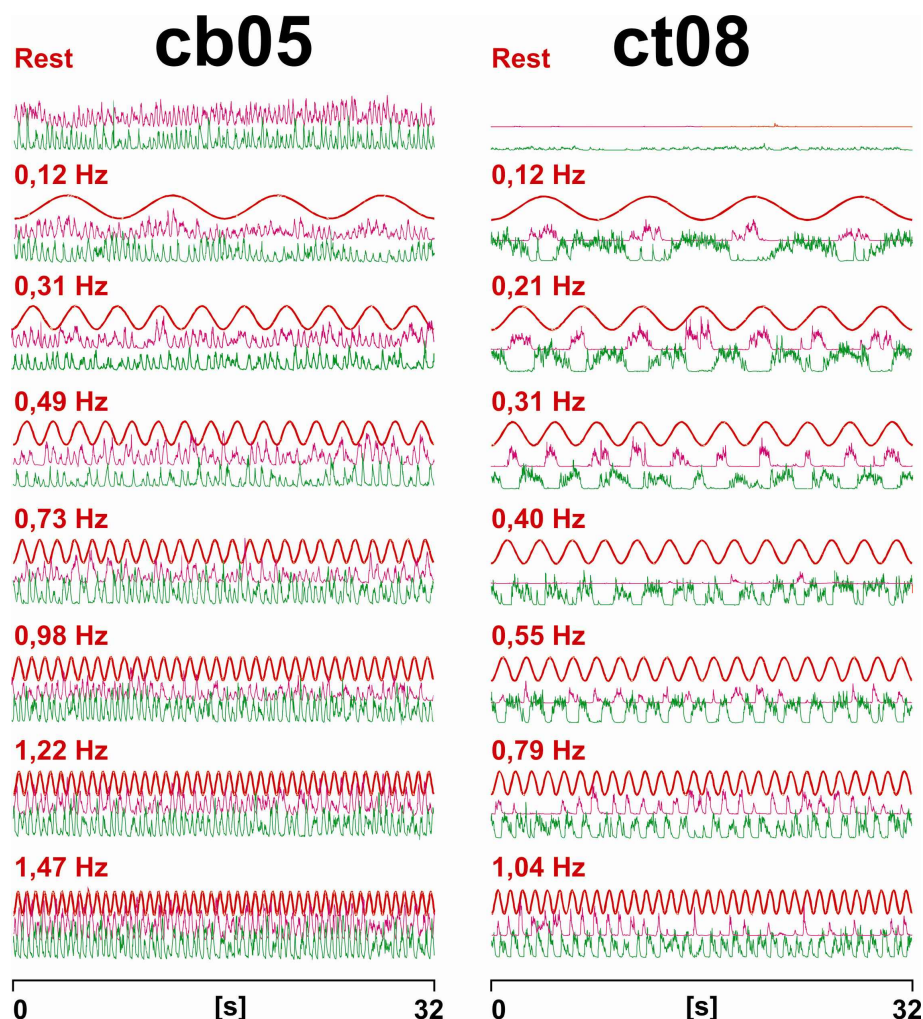
### 3.4.2 EMG-Antworten eines gesunden und cerebellären Probanden

Die standmotorischen Reaktionen der gesunden und cerebellären Versuchspersonen unterschieden sich deutlich. Bei den Individualauswertungen handelte es sich um die EMG-Daten des aus den Abschnitten 3.2.1.4 und 3.4.1.3 bekannten, cerebellären Patienten **cb05**, sowie um die Daten des CTRL1-Probanden **ct08** (Tab. 2). Bei **cb05** wurden 7, bei **ct08** 8 unterschiedliche Reizfrequenzen appliziert und dabei im ersten Fall je 10 und im zweiten je 15 Durchläufe à 32 Sekunden pro  $f_{stim}$  aufgezeichnet. Bei **cb05** wurden pro Stimulationsfrequenz durchschnittlich  $110,9 \pm 6,3$  Muskelantworten des GA und  $135 \pm 6,4$  Antworten des TA erfasst. Bei **ct08** wurden im Mittel  $146,8 \pm 12,4$  Muskelreaktionen des GA und  $132,5 \pm 17,4$  des TA verwendet.

Zunächst wurden einzelne Muskelantworten beider Versuchspersonen grafisch miteinander verglichen (Abb. 23). Bei den, während der Ruhemessung aufgezeichneten Daten (Abb. 23, Rest) konnten beim gesunden Probanden **ct08** bis auf einen leichten Ruhetonus des GA keine Muskelaktivierungen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu fiel beim cerebellären Patienten **cb05** ein hochfrequentes Aktivitätsmuster des GA und TA auf. Im Stimulations teil des Versuchs zeigte die gesunde Versuchsperson bei langsamen Reizfrequenzen Muskelantworten, die auch bei anderen gesunden Probanden beobachtet wurden: Ausgehend von der beginnenden Aufwärtsbewegung der Plattform setzte bei ungefähr  $90^\circ$  die Aktivierung des TA ein, erreichte ihr Maximum bei  $180^\circ$  und nahm dann rasch und vollständig ab, bevor eine Plattformposition von  $270^\circ$  erreicht wurde. Der GA zeigte hingegen ein antiphasisches Verhalten, indem seine Kontraktion mit der Abwärtsbewegung der Plattform begann und bis zum Einsetzen der TA-Aktivierung anhielt. Über den gesamten Versuchsablauf betrachtet, war die Dauer der Kontraktionen des TA kürzer als die des GA. Dabei konnte bei **ct08** mit zunehmender Reizfrequenz eine leichte Verschiebung der TA-Aktivität in Richtung eines früheren Kontraktionsbeginns festgestellt werden. Im höheren Frequenzbereich wurde das Auftreten von TA-Antworten unregelmäßiger und blieb in manchen Reizzyklen aus. Dagegen kam es hier beim GA zu Reaktionen, die über zwei Reizzyklen anhielten.

Demgegenüber fiel in den Muskelantworten des **Patienten** besonders bei den langsamen Reizfrequenzen auf, dass die Aktivität des TA und GA in kurze Einzelkomponenten „zerfiel“. Diese Einzelkomponenten wechselten sich auf der Zeitachse in antagonistischer Weise ab oder traten als Kokontraktionen auf. Diese Einzelkomponenten waren „phasenweise“ zu beobachten. Ihr Auftreten führte zu einer „Fragmentierung“ der Muskelreaktion, wodurch sich die Dauer der Kontraktion nicht mehr an die Dauer des Reizzyklus anpasste.

Beim Probanden **ct08** (Tab. 2) zeigte sich im ersten Versuchsblock ( $f_{stim} = 0,12$  Hz), bei  $90^\circ$  des Sinuszyklus eine Zunahme der TA-Amplitude, die ihren Maximalwert am Ende der Aufwärtsbewegung der Plattform erreichte. Die Abwärtsbewegung führte zu einer Kontraktion des GA, die bei  $270^\circ$  ihr Maximum erreichte. Bis zur maximalen Aktivierung des GA sank die Aktivität des TA auf ein Minimum ab. Von  $0^\circ$  bis  $180^\circ$  nahm die GA-Aktivität sinusförmig ab, wobei sich dies mit der bereits erwähnten Amplitudenzunahme der TA-Aktivität überlappte. Die TA-Aktivität war von deutlich kürzerer Dauer als die des GA. Bei  $f_{stim} > f_{rest}$  (Versuchsblöcke 5 bis 8 in Abb. 24) wurde eine „Verschiebung“ der TA-Aktivität um ca.  $45^\circ$  in Richtung früherer Bewegungsphasen der Plattform beobachtet.

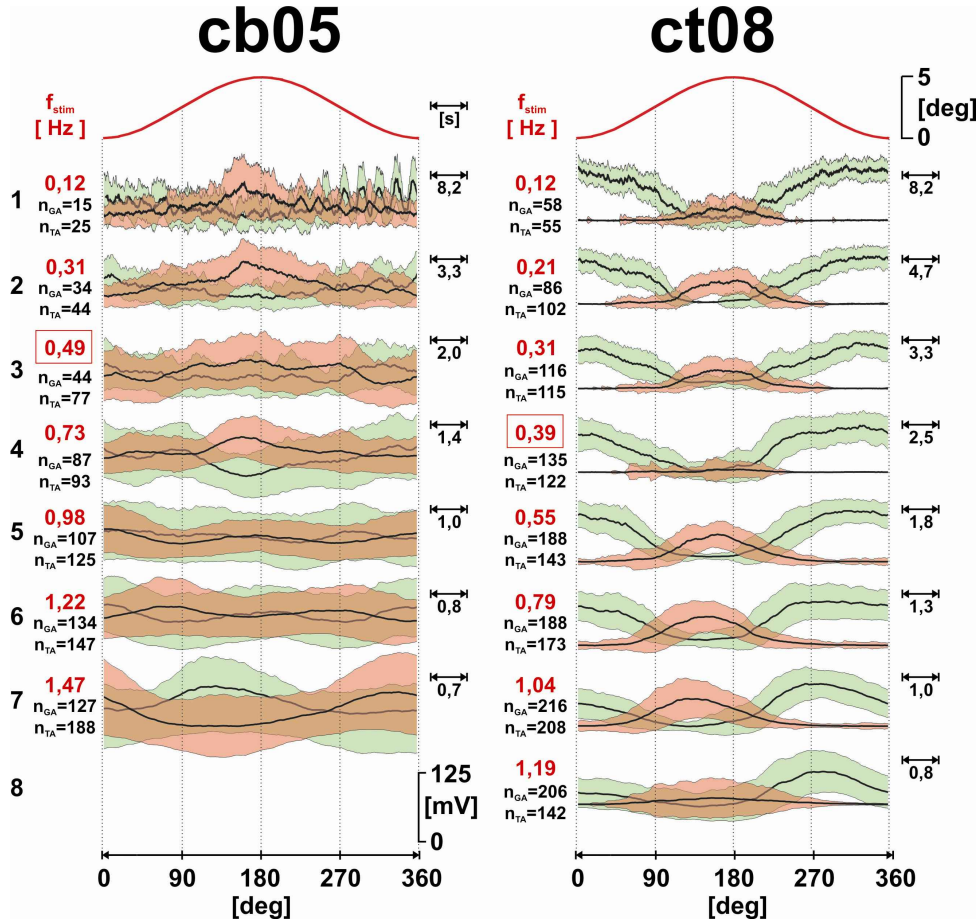


**Abbildung 23:** In dieser Grafik wurden pro Reizfrequenz jeweils einzelne TA- und GA-Datensätze eines gesunden Probanden (ct08, Tab. 2) und cerebellären Patienten (cb05, Tab. 2 und 3) einander gegenübergestellt. Die Signale des TA wurden violett, die des GA grün gekennzeichnet. Zusätzlich wurde die Sinusschwingung der Plattform in roter Farbe zusammen mit der jeweiligen Reizfrequenz eingetragen. Im obersten Teil der Abbildung (**Rest**) befinden sich EMG-Signale, die während der Ruhemessung aufgezeichnet worden waren. Die während der Stimulation gemessenen Signale wurden in vertikaler Richtung nach steigender Reizfrequenz sortiert.

So begann die mittlere Kontraktion des TA in Versuchblock 7 bei einer Plattformposition von  $45^\circ$ , erreichte ihr Maximum bei  $135^\circ$  und war bei  $225^\circ$  zu Ende. Auch die antiphasische Aktivität des GA folgte dieser Verschiebung, indem sie bei  $135^\circ$  begann und bei  $270^\circ$  maximal wurde.

Die grafische Analyse des cerebellären Patienten **cb05** unterschied sich deutlich vom Aktivitätsmuster des gesunden Probanden (Abb. 24). Anhand der größeren Standardabweichungen und breiteren Überlappung der mittleren EMG-Signale lässt sich feststellen, dass die zeitliche Lokalisation des Aktivierungsbeginns, -maximums und -endes bei beiden Muskeln



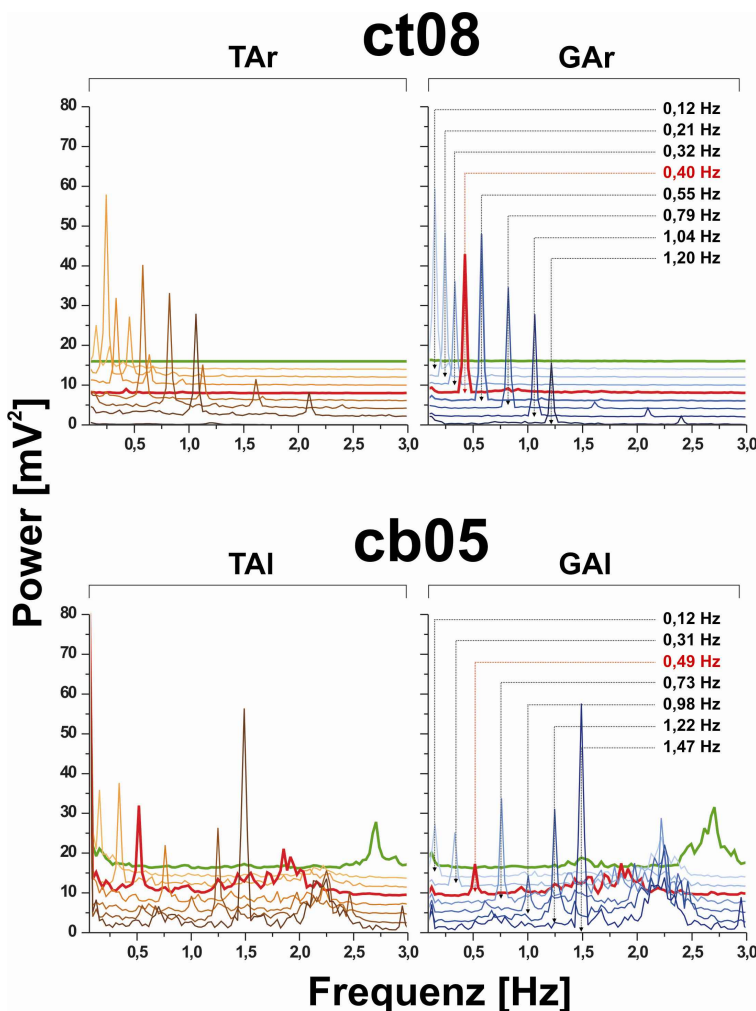


**Abbildung 24:** Die Darstellung zeigt die aus den Rohdaten eines gesunden Probanden (**ct08**, Tab. 2) und cerebellären Patienten (**cb05**, Tab. 2 und 3) berechneten EMG-Mittelwertskurven und Standardabweichungen, die hier pro Sinuszyklus berechnet wurden. Hierzu wurden die Datensätze beider Probanden nach der Zahl der pro Durchlauf applizierten Sinuszyklen in Sektionen aufgeteilt. Nur jene es Sektionen eines Versuchsblocks, die EMG-Messpunkte enthielten, wurden für die Berechnung verwendet. Wie in Abb. 23 wurden hier die Kurven nach steigender Reizfrequenz angeordnet.

wesentlich stärker innerhalb des Sinuszyklus streute als bei **ct08** (Tab. 2). Bei  $f_{stim} = 0,12$  Hz zeichnen sich in der zweiten Zyklushälfte vor allem im GA die erwähnten, höherfrequenten Einzelkomponenten ab. Trotz der breiteren Streuung und Überlappung der Muskelaktivitäten war in den Kurven bis  $f_{stim} = 0,73$  Hz noch ein antagonistisches Aktivitätsmuster erkennbar. Mit steigender Reizfrequenz ließ sich anders als beim gesunden Probanden eine Umkehr dieses Antagonismus feststellen: Die maximale Aktivierung des TA lag vor der Aufwärts-, die des GA vor der Abwärtsbewegung der Plattform.

Das Frequenzspektrum der EMG-Signale wurde verwendet, um das Ausmaß der Kopplung zwischen den Muskelantworten zu untersuchen (Abb. 3.4.2). Die Spektren des TA und GA des gesunden Probanden **ct08** (Tab. 2) zeigten, dass die Muskelreaktionen hauptsächlich aus Frequenzanteilen bestanden, die mit den Stimulationsfrequenzen übereinstimmten

( $f_H = f_{stim}$ ). Besonders beim TA zeigte die Muskelaktivität im Bereich der doppelten und dreifachen Reizfrequenzen zusätzliche, wenn auch schwächere Frequenzanteile. In den Spektren der Ruhemessung konnte bei keinem Muskel eine Aktivität festgestellt werden. Im niedrigen Frequenzbereich zeigte sich beim GA eine höhere Signalkomponente als beim TA, mit zunehmender Reizfrequenz konnte bei beiden Muskeln einer Abnahme beobachtet werden, welche auf die geringeren Amplituden der EMG-Aktivität zurückzuführen war. Im Bereich der Atemruhefrequenz zeigte sich beim TA eine wesentlich geringere Signalkomponente als in den „benachbarten“ Frequenzen, wobei dies beim GA nicht festzustellen war. Im Bereich des gesamten Reizfrequenzspektrums wurden bei Proband **ct08** keine muskulären Frequenzanteile entdeckt, die nicht den harmonischen Vielfachen der applizierten Reizfrequenz entsprachen.



**Abbildung 25:** Die Darstellung zeigt die mittleren Powerspektren der TA- und GA-Aktivität des gesunden Probanden (**ct08**, Tab. 2) und cerebellären Patienten (**cb05**, Tab. 2 und 3), die aus den Frequenzspektren der einzelnen Durchläufe eines Versuchsblocks berechnet wurden. Die Mittelwertskurven wurden wie in den Abbildungen zuvor nach steigender Reizfrequenz sortiert und zu Wasserfalldiagrammen zusammengefasst. Mit grüner Farbe wurde die Spektraldaten der Ruhemessung, mit roter Farbe die von  $f_{rest}^{\#}$  gekennzeichnet.

Die Spektraldaten des cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2 und 3) bestätigten die in den vorherigen Abschnitten beschriebenen Unterschiede zur gesunden Versuchsperson **ct08** (Tab. 2). In der Ruhemessung wies die TA- und GA-Aktivität Frequenzanteile auf, die

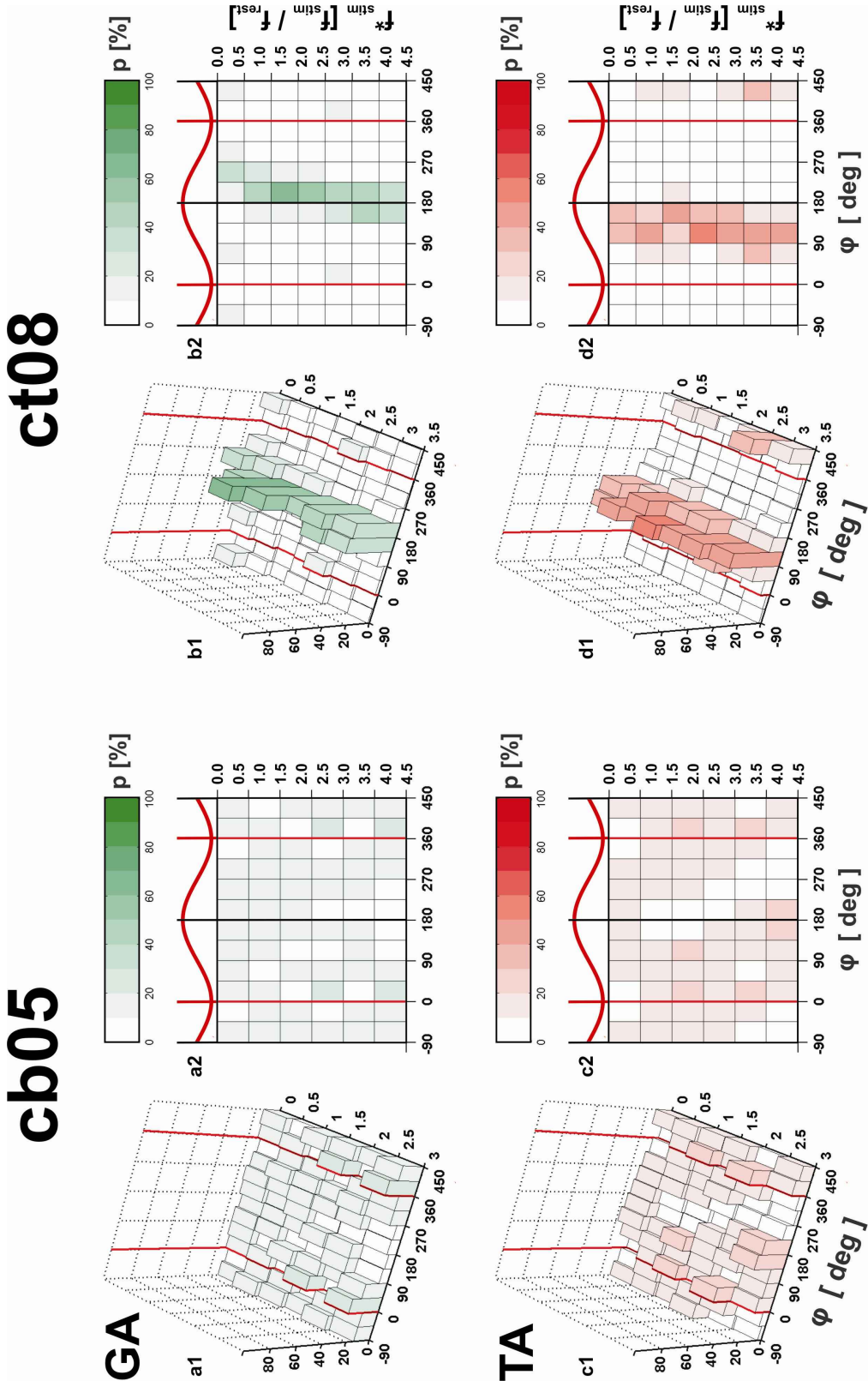
im Bereich von 2,4 bis 3,0 Hz (Maximum bei 2,75 Hz) lagen. Unter Reizbedingungen kam es ähnlich wie bei **ct08** zur Ausbildung einer  $f_H$ , die der jeweiligen  $f_{stim}$  entsprach. Im niedrigen Reizfrequenzbereich war die Power dieser Reaktionsfrequenz sowohl beim TA als auch GA im Vergleich zu den entsprechenden Kurven des gesunden Probanden gering. Im Gegensatz zu **ct08** nahm mit steigender Reizfrequenz die Power von  $f_H$  zu. Bei der schnellsten Reizfrequenz erreichte die  $f_H$  des TA und GA maximale Werte im Versuchsverlauf.

Beim cerebellären Patienten **cb05** (Tab. 2 und 3) waren ober- und unterhalb von  $f_H$  in beiden Muskelantworten zusätzliche Frequenzanteile zu erkennen, die nicht den harmonischen Vielfachen von  $f_{stim}$  entsprachen. Bereits in der grafischen Auswertung der Abbildungen 23 und 24 wurde eine **Fragmentierung** der Muskelantworten in kürzere Einzelkomponenten beschrieben. Mit Hilfe der Spektralanalyse konnten die Frequenzen dieser Komponenten genauer untersucht werden. Der Vergleich der Spektraldaten unter Ruhe-, mit jenen unter Reizbedingungen zeigte, dass die fragmentierten Kontraktionsmuster beider Muskeln unter Stimulation einen niedrigeren und breiteren Frequenzbereich einnahmen. Dabei war die Größe und Ausdehnung dieses Bereichs nicht über alle Reizfrequenzen konstant, sondern veränderte sich je nach  $f_{stim}$ . Bei  $f_{rest}^{\#}$  reichte das Spektrum der fragmentierten Komponenten von 1,25 bis 2,25 Hz (Maximum bei 1,88 Hz). Mit zunehmender  $f_{stim}$  wurde der Frequenzbereich der TA- und GA-Komponenten breiter und reichte von 0,5 bis 2,5 Hz (Maximum bei 2,25 Hz).

Zusätzlich wurde die Kopplung zwischen Muskelantwort und Plattformbewegung durch die Auftrittswahrscheinlichkeit des Kontraktionsbeginns innerhalb von Phasen- und Frequenzklassen parametrisch untersucht (Abschnitt 2.5.2). Die grafische Auswertung hatte gezeigt, dass beim gesunden Probanden die GA-Kontraktion mit der Abwärtsbewegung der Plattform einsetzte. Die Diagramme **b1** und **b2** in Abb. 26 belegen, dass die Auftrittswahrscheinlichkeit des GA-Kontraktionsbeginns ( $GA_{on}$ ) vor allem in den „antiphasischen“ Phasenklassen [135;180], [180;225] und [225;270] besonders hoch war. Ausgehend von  $H_{\Delta\phi[225;270]} = 32,2\%$  in  $\Delta f [0, 0; 0, 5]$  wurde im nächsten Frequenzabschnitt  $\Delta f [1, 0; 1, 5]$  mit  $H_{\Delta\phi[180;225]} = 68,9\%$  die höchste Auftrittswahrscheinlichkeit von  $GA_{on}$  im Gesamtversuch erreicht. Mit zunehmender Reizfrequenz verschob sich der Kontraktionsbeginn des GA immer mehr in Richtung früherer Phasenabschnitte ( $H_{\Delta\phi[135;180]} = 15,13\%$  in  $\Delta f [1, 5; 2, 0]$ ;  $H_{\Delta\phi[135;180]} = 39\%$  in  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$ )

Ähnlich wie beim GA wies der TA-Kontraktionsbeginn ( $TA_{on}$ , siehe Abb. 26, **d1** und **d2**) im langsamsten Frequenzabschnitt  $\Delta f [0, 0; 0, 5]$  niedrigere Auftrittswahrscheinlichkeiten auf als in höheren Frequenzklassen ( $H_{\Delta\phi[90;135]} = 39,78\%$ ). In  $\Delta f [1, 5; 2, 0]$  wurde die höchste Auftrittswahrscheinlichkeit von  $TA_{on}$  im Gesamtversuch erreicht ( $H = 53,3\%$ ). Bei weiter steigender  $f_{stim}$  war eine leichte Phasenverschiebung von  $TA_{on}$  in Richtung früherer Phasenabschnitte zu erkennen:  $H_{\Delta\phi[90;135], \Delta f [2, 0; 2, 5]} = 48,4\%$ . Die maximalen Auftrittswahrscheinlichkeiten von  $TA_{on}$  waren geringer als die von  $GA_{on}$ . Mit steigender Reizfrequenz war aber die Abnahme der Kopplungsstärke des TA nicht so ausgeprägt wie die seines Antagonisten.

Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests ( $p < 0,001$ ) wurden die Häufigkeitsverteilungen von  $TA_{on}$  und  $GA_{on}$  auf Signifikanz getestet. Hierbei unterschieden sich in **allen** Frequenzklassen die Häufig-



**Abbildung 26:** Auftretswahrscheinlichkeiten der Muskelreaktionen eines cerebellären und gesunden Probanden. In dieser Darstellung wurden für den GA und TA des gesunden Probanden (**ct08**, Tab. 2) und cerebellären Patienten (**cb05**, Tab. 2 und 3) die Auftretswahrscheinlichkeiten  $p_{\Delta\phi\Delta f}$  mit Hilfe der von 3D-Histogrammen (Abschnitt 3.4.1 bekannten ) visualisiert. Die Daten des GA wurden in grün, die des TA in rot gekennzeichnet.

keitsverteilungen signifikant von den hypothetischen Gleichverteilungen der Ereignisse.

Die Ergebnisse aus der Auswertung der EMG-Daten des Patienten **cb05** (Tab. 2 und 3) wurden für den GA in den Diagrammen **a1** und **a2** und für den TA in **c1** und **c2**, Abb. 26 dargestellt. In den 3D-Histogrammen fielen sowohl beim GA als auch beim TA die im Vergleich deutlich geringeren Auftrittswahrscheinlichkeiten des cerebellären Patienten auf. In  $\Delta f [2, 0; 2, 5]$  wurden mit  $H(GA_{on}) = 20,6\%$ , in  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$  mit  $H(GA_{on}) = 25,5\%$  die höchsten Häufigkeiten des Gesamtversuchs berechnet. Die Häufigkeitsverteilung von  $TA_{on}$  unterschied sich kaum von  $GA_{on}$ . In  $\Delta f [2, 5; 3, 0]$  wurde die höchste Auftrittswahrscheinlichkeit von  $TA_{on}$  im Gesamtversuch gemessen:  $H_{\phi[0;45]} = 27,34\%$ . Dagegen lagen bei  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$  die höchsten Inzidenzen mit  $H = 25,2\%$  in  $\phi[135; 180]$  und  $H = 22,8\%$  in  $\phi[180; 225]$ . Dieser Befund bestätigt die Beobachtung von Abb. 24, dass sich das antagonistische Aktivierungsmuster der beiden Muskeln bei der höchsten Reizfrequenz 1,47 Hz umkehrte: Die Kontraktion des GA begann in der ersten, die des TA in der zweiten Zyklushälfte.

Im  $\chi^2$ -Test war die Verteilung von  $GA_{on}$  nur in der höchsten Frequenzklasse  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$  signifikant. Bei  $TA_{on}$  konnte die Nullhypothese nur in den Frequenzklassen  $[2,5;3,0]$  und  $[3,0;3,5]$  verworfen werden.

Anhand der grafischen und parametrischen Ergebnisse der EMG-Auswertung wurde deutlich, dass der gesunde Proband **ct08** seine Muskelaktivität wesentlich stärker an die erwartete Plattformschwingung koppelte als der cerebelläre Patient **cb05**. Mit Zunahme der Reizfrequenz ließ sich bei **ct08** eine Abnahme der Muskelaktivität feststellen, während **cb05** mit einer Zunahme reagierte. Bei zunehmend höheren Reizfrequenzen ließ sich im Fall von **cb05**, anders als beim gesunden Probanden, eine Umkehr des TA-GA-Antagonismus beobachten. Eine Steigerung von  $f_{stim}$  führte bei **ct08** zu einer Abnahme der Kopplung zwischen Muskelaktivität und Plattformschwingung.

Sowohl in Ruhe, als auch unter Stimulationsbedingungen zeigten sich in der Spektralanalyse der cerebellären Muskelantworten Frequenzkomponenten, die ober- und unterhalb der Hauptreaktionsfrequenzen des Patienten lagen. Diese Frequenzkomponenten entstanden durch ein fragmentiertes, muskuläres Antwortverhalten, das nicht starr auftrat, sondern sich in Abhängigkeit von der applizierten Reizfrequenz veränderte.

### 3.5 Gruppendaten aus dem Paradigma „Koordination“

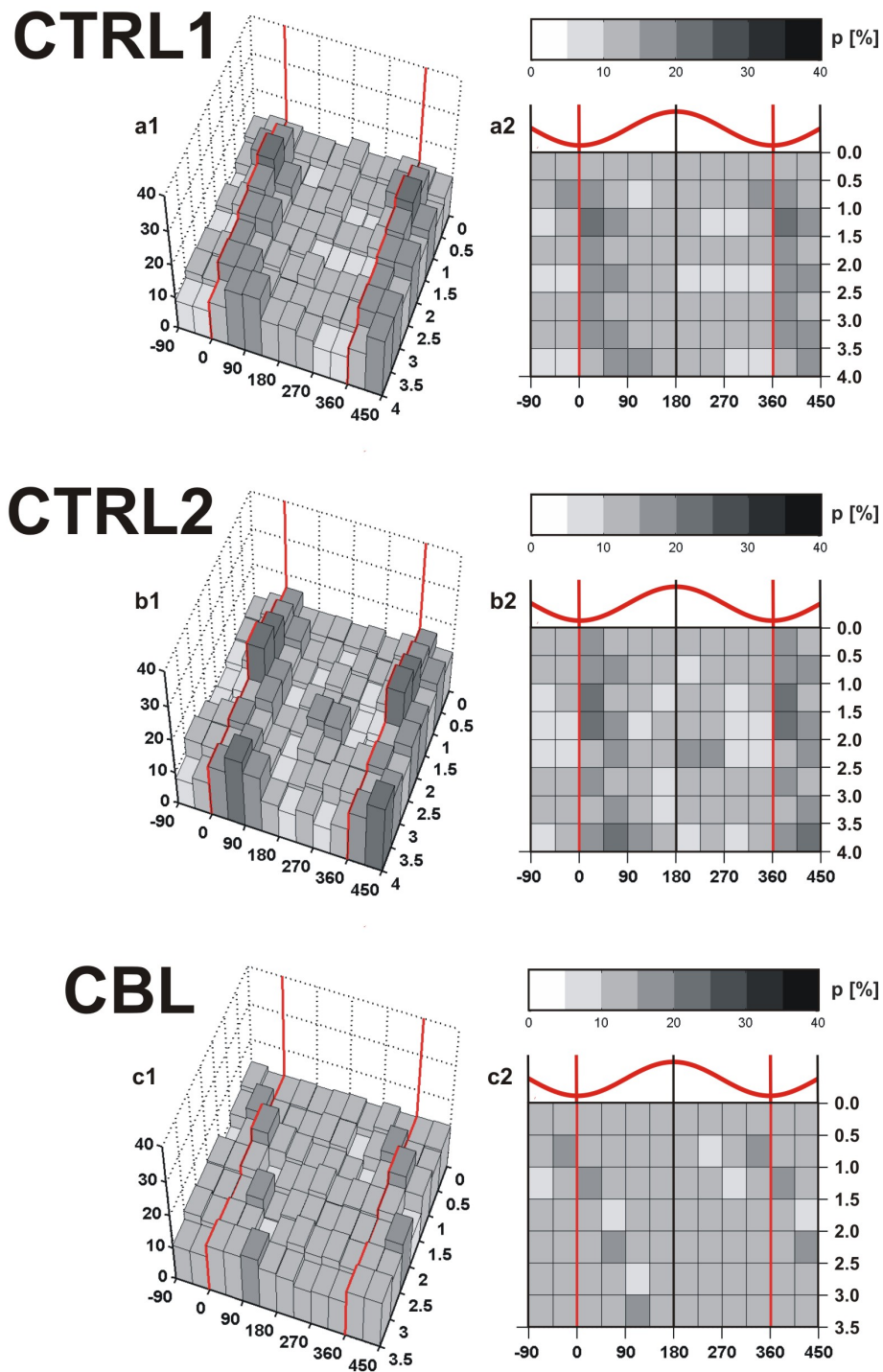
#### 3.5.1 Kopplung von Atmung und Plattformbewegung im Gruppenvergleich

**CTRL1:** Für die Berechnung der Koordination zwischen Atmung und Plattformbewegung wurde pro Phasen- und Frequenzklasse die Gesamtzahl der Inspiration aller 18 Probanden verwendet ( $2600,4 \pm 1010$  Inspirationen pro  $\Delta f$ ). Die Ergebnisse wurden in Abbildung 27 grafisch dargestellt. In  $\Delta f [0, 0; 0, 5]$  waren die Inspirationen annähernd gleichverteilt und bei  $p < 0,001$  insignifikant ( $\chi^2$ -Test:  $p = 2,17 \cdot 10^{-2}$ ). Nur bei 6,25% der CTRL1-Probanden war in diesem Frequenzabschnitt der statistische Test signifikant. Die stärkste Kopplung von Atmung und Plattformbewegung trat bei einer Stimulationsfrequenz

im Bereich von  $f_{rest}$  auf ( $H_{\Delta\phi[0;45],\Delta f[1,0;1,5]} = 22,3\%$ ). Mit  $p = 3,36 \cdot 10^{-77}$  wurde hier ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beobachteter und hypothetischer Verteilung festgestellt. Der Test lieferte in diesem Frequenzabschnitt bei 58,8% des CTRL1-Kollektivs ein signifikantes Ergebnis. Mit steigender  $f_{stim}$  nahm die maximale Kopplungsstärke bis auf  $H = 18,2\%$  in  $\Delta f [3,5;4,0]$  ab. Der prozentuale Anteil der Probanden mit signifikanten Häufigkeitsverteilungen sank hier auf 30,8%. In  $\Delta f [2,0;2,5]$  und  $\Delta f [3,0;3,5]$  (doppelte und dreifache Anregungsfrequenzen) war  $p$  mit  $1,56 \cdot 10^{-43}$  und  $2,31 \cdot 10^{-20}$  niedriger als in den benachbarten Reizfrequenzbereichen. Dieser Befund wies auf eine stärkere Kopplung von Atmung und Plattformbewegung im Bereich der ganzzahligen Vielfachen von  $f_{rest}$  hin.

**CTRL2:** Für die Berechnung der Häufigkeitsverteilung der 8 gesunden Kontrollprobanden wurden  $1303,5 \pm 364,6$  Inspirationen /  $\Delta f$  verwendet. Wie bei CTRL1 waren in  $\Delta f [0,0;0,5]$  die Auftrittswahrscheinlichkeiten gleichmäßig verteilt ( $\chi^2$ :  $p = 1,66 \cdot 10^{-2}$ ). 2 von 7 Probanden zeigten bei dieser Frequenzklasse signifikante Häufigkeitsverteilungen. In  $\Delta f [1,0;1,5]$  und  $\Delta f [1,5;2,0]$  wurden in  $\Delta\phi [0;45]$  mit  $H = 21,5\%$  ( $p = 3,36 \cdot 10^{-27}$ ) und  $H = 24,8\%$  ( $p = 7,37 \cdot 10^{-59}$ ) die höchsten Auftrittswahrscheinlichkeiten des CTRL2-Kollektivs erreicht. 62,5% der Probanden zeigten bei  $\Delta f [1,0;1,5]$  und 37,5% im folgenden Frequenzabschnitt signifikante Inzidenzverteilungen. In den höheren Reizfrequenzklassen nahm das Inzidenzmaximum zunächst ab ( $H = 17,2\%$  in  $\Delta f [2,0;2,5]$  und  $H = 15,7\%$  im folgenden Frequenzabschnitt), um dann in den Frequenzklassen  $[3,0;3,5]$  und  $[3,5;4,0]$  auf 16,2% und 20% wieder anzusteigen. Bei  $\Delta f [2,0;2,5]$  und  $\Delta f [3,0;3,5]$  lag der Anteil von signifikanten Häufigkeitsverteilungen mit je 42,9% der Probanden über den Signifikanzanteilen der benachbarten Frequenzabschnitte ( $[1,5;2,0]$ : 37,5% und  $[2,5;3,0]$ : 25,0%).

Für die Gruppe der **cerebellären Patienten** wurde die parametrische Auswertung in Abbildung 27, c dargestellt. Pro Reizfrequenzabschnitt wurden  $1043,6 \pm 401,3$  Inspirationen verwendet, wobei nicht jeder Reizfrequenzabschnitt die Daten aller 8 Versuchspersonen enthielt. Bei der Betrachtung der Häufigkeitsverteilung in **c1** und **c2**, Abbildung 27, fallen im Vergleich zu CTRL2 die wesentlich geringeren Auftrittswahrscheinlichkeiten auf. In  $\Delta f [0,0;0,5]$  betrug die Differenz zwischen höchster und niedrigster Auftrittswahrscheinlichkeit 1,6%. Der p-Wert der  $\chi^2$ -Statistik lag mit 0,93 deutlich über den entsprechenden Werten von CTRL2 und CTRL1. Kein Patient zeigte hier eine signifikante Ungleichverteilung. In der nächsten  $\Delta f$  erreichte nur eine von 7 Versuchspersonen (14,3%) das Signifikanzniveau. In  $\Delta f [1,0;1,5]$  zeigten 37,5% der Patienten Häufigkeitsverteilungen, die sich von der Nullhypothese signifikant unterschieden; der Anteil lag allerdings deutlich unter den Werten der gesunden Versuchspersonen ( $\chi^2$ :  $p = 1,6 \cdot 10^{-8}$ ). Die maximale Auftrittswahrscheinlichkeit wurde hier mit  $H = 18,3\%$  in  $\Delta\phi[0;45]$  gemessen, wobei die Differenz zwischen höchster und niedrigster Inzidenz in diesem Frequenzabschnitt 9,9% betrug. In  $\Delta f [2,0;2,5]$  konnten mit  $H = 15,5\%$  und in  $\Delta f [3,0;3,5]$  mit 15% geringgradig höhere, maximale Inzidenzen als in den dazwischen liegenden  $\Delta f$  beobachtet werden (14,7% und 14,2%). Allerdings erfüllten die Inzidenzverteilungen in  $[2,0;2,5]$  bei keinem Patienten das Signifikanzkriterium. In der Frequenzklasse  $[3,0;3,5]$  führten die Ergebnisse von lediglich einer Versuchsperson zu einem signifikanten p-Wert.



**Abbildung 27:** Auftretswahrscheinlichkeiten der Inspiration auf Gruppenniveau. Der Aufbau der Abbildung entspricht dem Bildabschnitt **d** der Einzelfalldarstellung von Abb. 20.



Die CBL-Gruppe unterschied sich durch die insgesamt größeren p-Werte, sowie den geringeren Anteil an signifikanten, individuellen Häufigkeitsverteilungen deutlich von der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen. Hierdurch konnte bei den Patienten eine wesentlich schwächere Kopplung der Atmung an die Plattformkipfung nachgewiesen werden.

### 3.5.2 EMG-Reaktionen im Gruppenvergleich

Mit derselben Methodik, die bei der Auswertung der Atmung zur Anwendung gekommen war, wurde die Art und Stabilität der Phasenbeziehungen zwischen der Plattformschwingung und den Reaktionen des GA und TA untersucht. Die Berechnung der frequenz- und phasenklassengebundenen Inzidenzen erfolgte, wie in der Individualanalyse, für den Beginn der Muskelaktivität beider Muskeln ( $GA_{on}$ ,  $TA_{on}$ ). Im Gegensatz zur Atmung war bei manchen Probanden eine zuverlässige Erfassung des Aktivitätsbeginns aufgrund von fehlenden, muskulären Reaktionen, insbesondere beim TA, oder aufgrund eines hohen Muskeltonus, insbesondere beim GA, nur schwer oder gar nicht möglich. So fanden nicht alle Daten Eingang in die numerisch-parametrische Auswertung.

Die Erfassung der Kopplungsstärke bestätigte den, durch die grafischen Ergebnisse gewonnenen Eindruck von zeitlich antagonistisch organisierten Aktivitäten des GA und TA. Bei den gesunden Probanden standen für die Berechnung der  $GA_{on}$ -Inzidenzen wesentlich mehr Daten zur Verfügung als für  $TA_{on}$ , da der GA durch seine Haltefunktion und die Art der Plattformbewegung deutlich aktiver war als der TA. Im Gegensatz dazu floß bei den cerebellären Patienten eine ungefähr gleich große Menge an Informationen von beiden Muskeln in die Analyse ein.

**CTRL1:** Für die Auswertung von  $GA_{on}$  konnten in der CTRL1-Gruppe die Daten von 15 Personen verwendet werden. Pro  $\Delta f$  betrug die Zahl der untersuchten Probanden durchschnittlich  $12,3 \pm 4,3$  und die Zahl der Aktivierungen  $2732,8 \pm 1053,6$ . Bei der Analyse der Häufigkeitsverteilungen von  $TA_{on}$  konnten nur die Daten von 10 Probanden genützt werden, wobei durchschnittlich  $6,8 \pm 2,5$  Probanden und  $1079,5 \pm 424,3$  Aktivierungen auf einen Frequenzabschnitt entfielen.

Die GA-Aktivierung zeigte in der niedrigsten Frequenzklasse eine Streuung über mehrere Phasenklassen, die zu einer vergleichsweise niedrigen, maximalen Auftrittswahrscheinlichkeit ( $H_{\phi[180;225]} = 23,3\%$ ) von  $GA_{on}$  führte (Abb. 28, a). Die beobachtete Verteilung von  $GA_{on}$  unterschied sich mit  $p = 1,11 \cdot 10^{-123}$  signifikant von der angenommenen Gleichverteilung. Für 92,3% des CTRL1-Kollektivs wurden im niedrigsten Frequenzabschnitt  $GA_{on}$ -Häufigkeitsverteilungen berechnet, die das Signifikanzkriterium erfüllten. In  $\Delta f [0,5; 1,0]$  war der p-Wert bei allen Probanden signifikant. Ausgehend von diesem Frequenzabschnitt mit  $H_{\phi[180;225]} = 30,3\%$  nahm die  $GA_{on}$ -Inzidenz in den höheren  $\Delta f$  zu und erreichte einen Maximalwert von  $H_{\phi[180;225], \Delta f[2,5;3,0]} = 46,3\%$ , um dann bis zum höchsten Frequenzabschnitt auf  $H_{\phi[225;270]} = 21,8\%$  abzusinken.

Die Häufigkeitsverteilung von  $TA_{on}$  zeigte in den langsameren Reizfrequenzabschnitten höhere Inzidenzen als in den schnelleren. In  $\Delta f [0,0; 0,5]$  betrug  $H(TA_{on})_{\Delta\phi[0;45]} = 26,9\%$

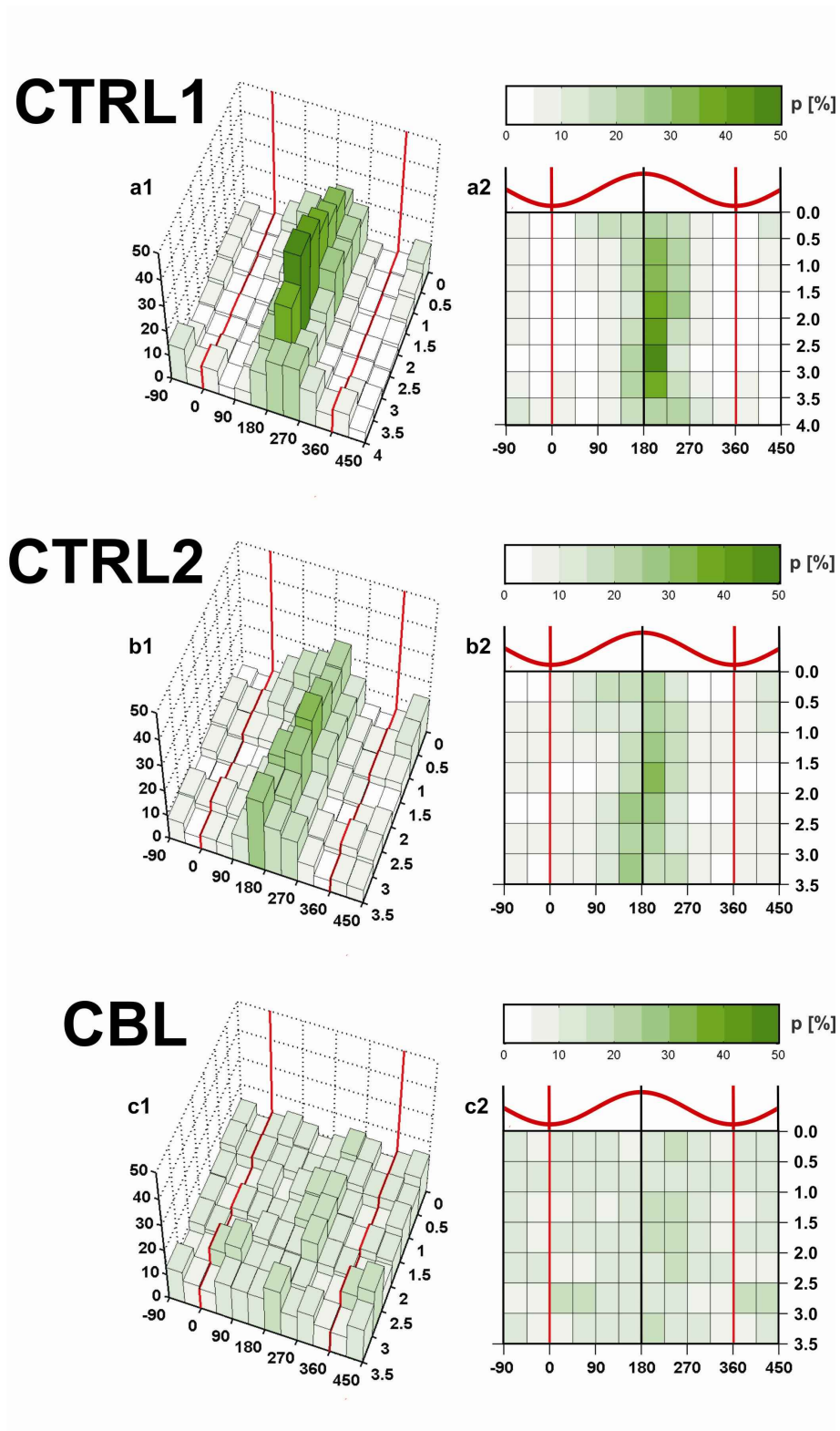


( $\chi^2$ -Test:  $p = 1,0 \cdot 10^{-88}$ ). Bei 83,3% der Probanden wurde hier in der Teststatistik das Signifikanzkriterium erfüllt. In der folgenden Frequenzklasse waren 90% der individuellen p-Werte signifikant. Die maximale Inzidenz wurde hier in  $\Delta\phi[90; 135]$  mit  $H = 26,8\%$  beobachtet. In  $\Delta f[1, 0; 1, 5]$  wurde zum einen mit  $H = 31,2\%$  die höchste  $TA_{on}$ -Inzidenz im Gesamtversuch erreicht, zum anderen setzten die Muskelantworten im Mittel etwas später im Sinuszyklus ein als in den niedrigeren und höheren Frequenzklassen ( $H_{\phi[180;225]} = 20,6\%$ ). In diesem Frequenzabschnitt wurde bei 85,7% der CTRL1-Probanden ein signifikanter p-Wert berechnet. In den höheren Frequenzklassen nahm die Genauigkeit der zeitlichen Kopplung zwischen  $TA_{on}$  und Plattformbewegung ab. Die maximale Inzidenz sank bis auf 18,6% in  $\Delta\phi[3, 5; 4, 0]$  ab.  $p$  war hier zwar mit  $4,4 \cdot 10^{-20}$  signifikant, jedoch größer als die p-Werte der anderen Frequenzabschnitte (geringere Kopplung).

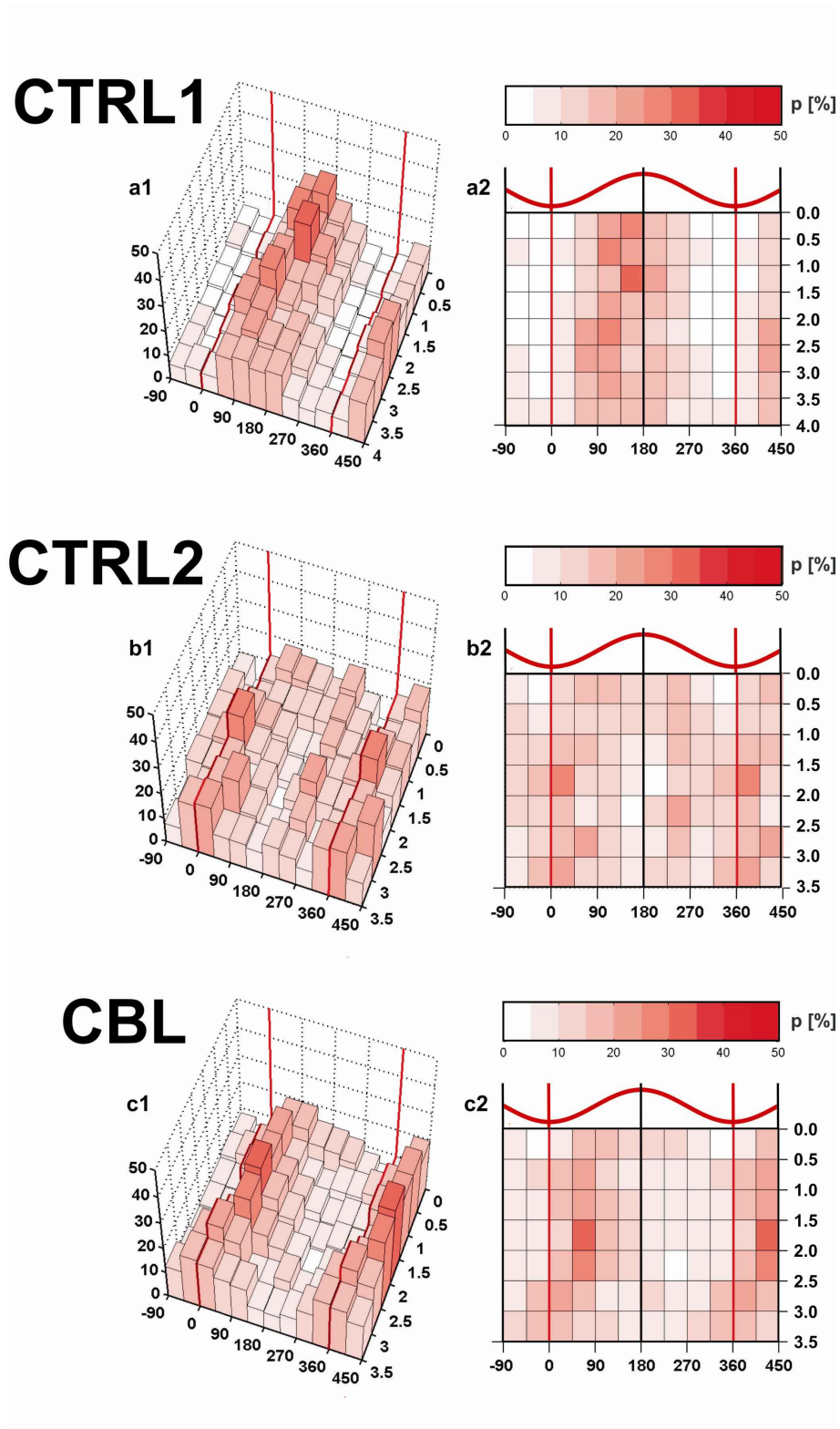
**CTRL2 und CBL:** Für die Berechnung der  $GA_{on}$ -Häufigkeitsverteilung wurden die Daten von allen acht CTRL2-Probanden genutzt ( $1206,5 \pm 485,7$  Aktivierungen von  $7,1 \pm 2,9$  Versuchspersonen pro  $\Delta f$ ). Bei der Auswertung von  $TA_{on}$  konnten nur bei vier Probanden verwertbare Muskelantworten gefunden werden. ( $527,4 \pm 270,6$  Aktivierungen von  $3,3 \pm 1,5$  Probanden pro  $\Delta f$ ). Bei allen **cerebellären Probanden** fanden sich sowohl im GA als auch TA verwertbare Antworten. Pro Frequenzabschnitt wurden durchschnittlich  $1194,9 \pm 586$  GA- und  $1133,1 \pm 532,5$  TA-Aktivierungen von  $6,3 \pm 2,9$  Patienten ausgewertet. CBL zeigte somit eine deutlich häufigere Aktivierung des TA als die Kontrollgruppe.

Bei den **CTRL2**-Probanden waren die  $GA_{on}$ -Inzidenzen insgesamt niedriger als in CTRL1 (Abb. 28, b). Die p-Werte von CTRL2 waren, im Einklang mit der Beobachtung einer geringeren Kopplung von GA-Aktivierung und Plattformbewegung, in allen  $\Delta f$  größer als in der CTRL1-Gruppe, aber sie erfüllten trotzdem alle das Signifikanzkriterium von  $p < 0,001$ . Wie bei CTRL1 zeigte sich in den niedrigen Frequenzabschnitten eine geringere Kopplung, die mit steigender  $f_{stim}$  bis aus maximal  $H_{\Delta\phi[180;225]} = 32,4\%$  in  $\Delta f[1, 5; 2, 0]$  zunahm. 87,5% der Versuchspersonen von CTRL2 zeigten in dieser Reizfrequenzklasse Häufigkeitsverteilungen von  $GA_{on}$ , die sich signifikant von der Gleichverteilung unterschieden. In den höheren  $\Delta f$  ließ sich dann wie bei CTRL1 ein Abnahme der Kopplung feststellen, die bis auf  $H_{\Delta\phi[135;180]} = 21,4\%$  in  $\Delta f[2, 5; 3, 0]$  abfiel.

Die  $TA_{on}$ -Inzidenzen von CTRL2 waren deutlich geringer und anders verteilt als in CTRL1 (Abb. 29, b). Dieser Befund spiegelte sich in allen  $\Delta f$  an den höheren p-Werten der  $\chi^2$ -Statistik. Besonders in den beiden langsamsten Frequenzklassen fiel die gleichmäßige Verteilung von  $TA_{on}$ . Die maximale Inzidenz betrug in  $\Delta f[0, 0; 0, 5]$   $H_{\Delta\phi[45;90]} = 18,1\%$ , wobei hier nur die Daten von 2 Probanden ausgewertet werden konnten. Die höchste  $TA_{on}$ -Inzidenz wurde mit  $H = 26,4\%$  in  $\Delta f[1, 5; 2, 0]$  bei  $\Delta\phi[0; 45]$  berechnet. Im Gegensatz zu den jungen, gesunden Probanden, deren TA-Reaktion im Gruppendurchschnitt am häufigsten in  $\Delta\phi[135; 180]$  einsetzte, begann bei CTRL2 die am stärksten gekoppelte TA-Aktivität unmittelbar am Beginn der Aufwärtsbewegung der Plattform. In den Phasenklassen  $[135;180]$  und  $[180;225]$  betrug die Inzidenz von  $TA_{on}$  nur 6,3% und 4,7%. In  $\Delta f[2, 0; 2, 5]$  lag die höchste Auftrittswahrscheinlichkeit mit  $H = 21\%$  im Phasenabschnitt  $[225;270]$ . In den schnelleren Reizfrequenzabschnitten wechselte die Lokalisation der maximalen Inzidenz wieder zu Phasenklassen nahe oder unmittelbar vor Beginn des Reizzyklus.



**Abbildung 28:** Auftretswahrscheinlichkeiten des GA-Kontraktionsbeginns auf Gruppenniveau. Der Aufbau der Abbildung entspricht der Einzelfalldarstellung von Abb. 27.



**Abbildung 29:** Auftretswahrscheinlichkeiten des TA-Kontraktionsbeginns auf Gruppenniveau. Der Aufbau der Abbildung entspricht der Einzelfalldarstellung von Abb. 27.

Die Häufigkeitsverteilungen von  $TA_{on}$  zeigten eine Variabilität bezüglich der Lokalisation, die bei CTRL1 so nicht beobachtet worden war.

Bei den **CBL-Probanden** fiel in der  $GA_{on}$ -Häufigkeitsverteilung von Abbildung 28, c der im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen wesentlich geringere Kopplungsgrad zwischen Muskelaktivierung und Plattformbewegung auf. Im  $\chi^2$ -Test waren die p-Werte in allen  $\Delta f$  wesentlich höher als bei CTRL2 und CTRL1. In  $\Delta f [2, 0; 2, 5]$ , bei  $\Delta \phi [225; 270]$  wurde mit  $H = 19,3\%$  die höchste  $GA_{on}$ -Inzidenz des Gesamtversuchs gemessen ( $p = 2,8 \cdot 10^{-17}$ ). Die Differenz zwischen den Phasenabschnitten mit der höchsten und der niedrigsten Auftrittswahrscheinlichkeit betrug hier  $10,8\%$ ; ein im Vergleich zu CTRL2 ( $24,9\%$ ) deutlich niedrigerer Wert. In  $\Delta f [0, 0; 0, 5]$  und  $\Delta f [0, 5; 1, 0]$  fanden sich nur bei  $37,5\%$  und  $57,1\%$  der Patienten signifikante p-Werte. Bei  $\Delta f [2, 5; 3, 0]$  zeigten sich höhere  $GA_{on}$ -Inzidenzen in den Phasenabschnitten  $[0;45]$  und  $[45;90]$  ( $H_{\Delta \phi [0;45]} = 15,0\%$  und  $H_{\Delta \phi [45;90]} = 19,1\%$ ). Ein ähnliches Phänomen wurde in den Einzelfalldarstellungen von Abschnitt 3.4.2 beschrieben: Höhere Stimulationsfrequenzen führten bei den cerebellären Patienten zu phasischen GA-Aktivierungen.

Die Ergebnisse aus der  $TA_{on}$ -Analyse von CBL (Abb. 29, c) unterschieden sich nicht so eindrücklich von den der gesunden Probanden. Über alle  $\Delta f$  ließ sich in den Phasenabschnitten von  $[0;45]$  bis  $[135;180]$  sogar eine stabilere Häufung von  $TA_{on}$  als bei CTRL2 beobachten. Bei  $\Delta f [1, 5; 2, 0]$  wurde eine maximale Inzidenz von  $H_{\Delta \phi [45;90]} = 30,2\%$  erreicht. Bei  $75\%$  Patienten lieferte die Teststatistik in diesem Reizfrequenzabschnitt signifikante p-Werte. In den schnelleren Frequenzklassen verteilte sich die Inzidenz gleichmäßiger auf die erste Hälfte des Sinuszyklus. In  $\Delta f [2, 5; 3, 0]$  und  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$  verschob sich der Kontraktionsbeginn des TA im Gruppendurchschnitt immer mehr an den unmittelbaren Beginn der Aufwärtsbewegung der Plattform. In der höchsten Frequenzklasse tauchten hier auch vermehrt Aktivierungen in  $\Delta \phi [270; 315]$  ( $H = 12,4\%$ ) und  $\Delta \phi [315; 360]$  ( $H = 19,3\%$ ) auf.

Die parametrischen Gruppenergebnisse der EMG-Auswertung zeigten, dass bei den cerebellären Patienten innerhalb des gesamten untersuchten Frequenzspektrums die Koordination der GA-Aktivität mit der erwarteten Plattformschwingung deutlich beeinträchtigt war. Dagegen unterschied sich das, bei den Patienten beobachtete Kopplungsverhalten des TA kaum von dem der gesunden Probanden. Ferner konnte in der CBL-Gruppe keine Korrelation zwischen der Schwere der klinischen Symptomatik (Ataxia-Scores in Tab. 3) und der Kopplungsstärke von muskulärer Aktivität, Atmung und Plattformbewegung festgestellt werden.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit setzte sich zum Ziel, die Wirkung erwarteter und unerwarteter Störungen des Körpergleichgewichts auf den Atemrhythmus des Menschen im Zusammenspiel mit den Reaktionen der Standmotorik zu untersuchen. Die meisten bisherigen Studien in diesem Forschungsgebiet untersuchten die Adaptation von Atmung und **willkürmotorischen** Bewegungen. Ziel dieser Arbeit war es dagegen, das Verhalten der Atmung bei unwillkürlichen Reaktionen der Standmotorik zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde auf eine Technik zurückgegriffen, die durch Nashner (1976) eingeführt wurde, um posturale Reaktionen zu untersuchen, die durch Auslenkungen des Körperschwerpunkts mittels einer dynamischen Plattform hervorgerufen werden. In frühen Arbeiten vermutete Nashner, dass die Anpassungsfähigkeit und Modulierbarkeit posturaler Reaktionen auf plastischen, nicht-assoziativen Adaptationsprozessen beruhte (Horak and Nashner, 1986). Die Methode der Posturographie wurde bereits in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt, um die vielfältigen Veränderungen der posturalen Reaktionen von Patienten mit Kleinhirnschädigungen bei nicht-assoziativen und assoziativen Paradigmata zu erforschen (Kolb et al., 2002; 2000; Timmann et al., 2000; 1998a;b).

Bei der Entwicklung der beiden Paradigmata *Perturbation* und *Koordination* wurden Versuchsansätze aufgegriffen und erweitert, die von Raßler et al. (2000; 1996; 1990) sowie Ebert et al. (2000) verwendet worden waren, um die zeitliche Adaptation der Atmung bei verschiedenen Formen von motorischen Aufgaben der oberen und unteren Extremität zu studieren. Diese Arbeiten standen wiederum in einer längeren „Tradition“ wissenschaftlicher Studien, die sich mit unterschiedlichen Formen der Koordination von Atmung und physiologischen Abläufen beschäftigten. Hierzu gehörten zum Beispiel Arbeiten über die Koordination von Atem- und Laufrhythmen des Menschen (Bramble and Carrier, 1983; McDermott et al., 2003), von Atmung und Puls (Hildebrandt and Daumann, 1965), von Atmung und Armbewegungen unter Belastung (Jasinkas et al., 1980) und über die zeitlichen Beziehungen zwischen Atemrhythmus und Ruderbewegungen (Mahler et al., 1991), sowie Fahrradfahren (Kohl et al., 1981) und einfachen Fingerbewegungen (Wilke et al., 1975). Viele der Autoren, die sich mit diesem Thema auseinandersetzten, griffen wiederum auf die Arbeiten von von Holst zurück, der Anfang der 30er Jahre des vergangenen Jahrhunderts Koordination motorischer Vorgänge bei verschiedenen Spezies beschrieb und auf neuronale, im Rückenmark lokalisierte Prozesse zurückgeführt hatte (Abschnitt 1.2.2, Holst, 1939).

Bisher existieren in der Literatur nur wenige Studien, die die Koordination der Atmung mit anderen motorischen Prozessen bei Patienten mit Kleinhirnläsionen untersuchten (Ebert et al., 1995). Meines Wissens gibt es bisher keine Arbeit über die Rolle des Cerebellums bei der Adaptation der Atmung an verschiedene Formen posturaler Reize. Das Ziel dieser Studie war es daher, zunächst an einer Gruppe gesunder Probanden die funktionellen Zusammenhänge zwischen Atmung und Standmotorik bei unerwarteten und erwarteten Störungen des Körpergleichgewichts zu charakterisieren. Anschließend sollte anhand von cerebellären Patienten und entsprechenden Kontrollpersonen die Frage geklärt werden, ob und wie eine gestörte Kleinhirnfunktion die beschriebenen Adaptationsvorgänge beeinträchtigt.

#### 4.1 Atmung und posturale Motorik bei unerwarteten Störungen

Bei den qualitativen Ergebnissen des Versuchsparadigmas *Perturbation* konnten in den Gruppen der gesunden Probanden, CTRL1 und CTRL2, zwei Merkmale differenziert werden, die die Adaptation der Atmung auf eine unerwartete, plattforminduzierte Störung in unterschiedlicher Weise bestimmten. Die parametrischen Ergebnisse zeigten, dass diese Phänomene die Inspirations- und Expirationsphasen jeweils unterschiedlich stark betrafen, und dass ihr Auftreten vom Zeitpunkt der Störung innerhalb des Atemzyklus abhing. Die Verkürzung, bzw. Verlängerung von Atemintervallen wurde als respiratorische **Modulation** bezeichnet und zeigte sich besonders deutlich in der Adaptation der Expirationsphasen. Kam es nach der motorischen Störung zu einer Zu- oder Abnahme der **Stabilität** der Atmung, so waren vornehmlich die Inspirationsintervalle hiervon betroffen.

Im interindividuellen Vergleich konnten sowohl unterschiedlich starke Ausprägungen beider Phänomene, als auch verschiedene Kombinationen dieser Merkmale beobachtet werden (siehe Einzelfalldarstellungen in Abschnitt 3.2), wodurch ein breites Spektrum von respiratorischen Adaptationsstrategien beschrieben werden konnte. So war eine sinnvolle Zuordnung der Probanden zu bestimmten Subgruppen oder Strategien erschwert. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse bezüglich Modulation und Stabilität der Atmung im folgenden getrennt diskutiert.

##### 4.1.1 Kurzzeitige Modulation des Atemrhythmus als plastischer Prozeß

Bei den jungen, gesunden Probanden von CTRL1 wurde beobachtet, dass in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der unerwarteten Stimulation im Atemzyklus unterschiedliche Veränderungen sowohl in der mittleren Dauer des unmittelbar betroffenen, als auch der späteren Atemzügen auftraten.

Wurde die Störung innerhalb der **Inspiration** appliziert, so kam es bei den meisten Versuchspersonen zu einer deutlichen Verkürzung der Expiration desselben Atemzyklus um durchschnittlich 10–30% des vorangehenden Intervalls. Der modulatorische Effekt war am stärksten, wenn die Plattformkipfung direkt **vor** dem Phasenübergang von Inspiration zur Expiration auftrat und schwächte sich bei Stimulationen im frühen und mittleren Anteil der Expiration zunehmend ab. Auch die direkt betroffene Inspirationsphase reagierte auf die Perturbation, wobei sich bei CTRL1 die verkürzenden und verlängernden Effekte im interindividuellen Vergleich gegenseitig ausglich. Bei CTRL2 zeigte sich hingegen im Gruppendurchschnitt eine signifikante Verkürzung der inspiratorischen Intervalldauer um ca. 20%.

Diese Befunde stehen im Einklang mit früheren Arbeiten von Raßler et al., in denen bei unterschiedlichen Stimulationsformen wie visuell geführten Fingerfolgebewegungen (Raßler et al., 1996) und Fingerausgleichsbewegungen bei unerwarteten Perturbationen (Raßler et al., 2000) ähnliche respiratorische Adaptationsphänomene beschrieben wurden. Auch dort wurde durch eine motorische Aktivierung innerhalb der Inspiration eine Beschleunigung des betroffenen Atemzyklus durch Verkürzung sowohl der Inspiration als auch der

Expiration induziert. Die vorliegende Arbeit bestätigte die determinierende Bedeutung der Inspiration für die Gesamtdauer des Atemzyklus. In Übereinstimmung mit den erwähnten Studien von Raßler et al. konnte gezeigt werden, dass die zeitliche Modulation der unmittelbar betroffenen, sowie der nachfolgenden Atemphasen bei Stimulationen innerhalb der **Expiration** im Gruppendurchschnitt deutlich geringer ausgeprägt war als innerhalb der Inspiration. Allerdings stellte sich bei einer genauen, interindividuellen Analyse heraus, dass signifikante, aber entgegengesetzte, modulatorische Effekte auftraten: Im Gruppendurchschnitt glichen sich diese aus, da sie bei manchen Probanden in einer **Verlängerung**, bei anderen hingegen in einer **Verkürzung** der nachfolgenden Inspirationsphase bestanden. Aufgrund dieser Beobachtung wäre hinsichtlich einer weitergehenden Untersuchung der Modulation eine Festlegung von Subgruppen innerhalb der Probandenkollektive sinnvoll. Dies wurde aber aufgrund der oben genannten Gründe sowie der kleinen Fallzahlen der vorliegenden Studie nicht durchgeführt.

Sowohl bei CTRL1 als auch CTRL2 wurde eine **Persistenz** des modulatorischen Effektes im zweiten und dritten Atemzyklus nach der Störung beobachtet. Im Gegensatz zu der in Raßler et al. (1996) und Raßler et al. (2000) beschriebenen, leichten, kompensatorischen Verlängerung von  $T(E)_2$  konnte in dieser Studie bei einer Mehrzahl der Probanden (87,5%) eine weiterbestehende Verkürzung von  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  in allerdings deutlich abnehmender Stärke festgestellt werden. Dieser Befund deckt sich mit den Arbeiten von Benchetrit and Bertrand (1975). Die Autoren hatten beschrieben, dass die Dauer von Inspirations- und Expirationsintervallen konsekutiver Atemzyklen von der Dauer der Vorgängerintervalle abhängig ist. Dabei sei die Dauer der Expiration stärker von der Dauer der Inspiration desselben Atemzyklus abhängig, als die Inspirationsdauer des nächsten Atemzyklus von der Expirationsdauer des vorangehenden Atemzugs. Ferner beobachteten sie, dass zeitliche Veränderungen, die in einem Atemzyklus auftraten, über mehrere Atemzüge hinweg anhalten konnten. Sie postulierten hierfür einen kurzzeitigen, plastischen Prozess, durch den die Tätigkeit des respiratorischen Rhythmusgenerators über mehrere Zyklen beeinflusst wird.

#### 4.1.2 Synchronizität des Atemrhythmus als plastischer Prozeß

Neben den beschriebenen, modulatorischen Effekten konnte in der vorliegenden Arbeit ein Einfluß der plattforminduzierten Störung auf die Stabilität der nachfolgenden Atemintervalle beschrieben werden, der ebenfalls vom Stimulationszeitpunkt innerhalb des Atemzyklus abhängig war. Anders jedoch als bei der Modulation, die bereits bei  $T(I)_2$  und  $T(E)_2$  an Stärke verlor, wurden bezüglich der **Stabilität** des Atemrhythmus sowohl längere, im Beobachtungszeitraum gleichbleibende, als auch kürzere, auf den unmittelbaren Zeitraum nach der Perturbation beschränkte Änderungen nachgewiesen.

Wurde die Plattformkipfung in der mittleren und späten Expirationsphase (Perturbationsklassen 7 bis 9) appliziert, so kam es bei ungefähr der Hälfte aller CTRL1- und bei 30% der CTRL2-Probanden zu einer signifikanten Variabilität in der Dauer der nachfolgenden Inspirationsphase. Dieser Effekt blieb im Beobachtungszeitraum von drei Atemzyklen konstant. Bei Perturbationen im Zeitbereich des Phasenübergangs von Inspiration zu Expiration war die Variabilität der nachfolgenden Inspirations- und auch Expirati-

onsphasen gegenüber den entsprechenden Ruheintervallen kaum verändert. Dieser Befund ähnelte den Studienergebnissen von Raßler et al. (1990) und Raßler and Kohl (1996), die eine Stabilisierung der Atmung durch diskontinuierliche motorische Reize im Bereich der respiratorischen Phasenübergänge beschrieben hatten. Ebert und Raßler bezeichneten diesen synchronisierenden Effekt als zeitliche **Koinzidenz** der Phasenübergänge von Atmung und motorischer Aktivität und stellten ihm den Begriff der respiratorischen **Vulnerabilität** gegenüber, die von den Autoren, wie in der vorliegenden Arbeit, besonders bei mittel- bis spät-expiratorischen Störungen beobachtet worden war. Sie betrachteten dabei die Koinzidenz bei unerwarteten, diskontinuierlichen Reizformen als Spezialfall der Kopplung von Atmung und anderen motorischen Prozessen bei kontinuierlichen, rhythmischen Bewegungen und vermuteten einen aktiven, plastischen Prozess als Ursache der beobachteten Veränderungen.

Das erste, von der Plattformkipfung betroffene Expirationsintervall  $T(E)_1$  zeigte dagegen in den entsprechenden Perturbationsklassen 7 bis 9 keine solche Vulnerabilität gegenüber motorischen Störungen, wie sie für  $T(I)_1$  festgestellt worden war. Über den Gesamtversuch betrachtet, wurde bei 68,75% der Versuchspersonen von CTRL1 und 50% von CTRL2 sogar eine Stabilisierung dieses Expirationsintervalls beobachtet. Bei der zweiten Expirationsphase  $T(E)_2$  nach der Störung war der synchronizitätsändernde Effekt der Perturbation sogar stärker ausgeprägt als in  $T(E)_1$ : Die Variabilität von  $T(E)_2$  und  $T(E)_3$  war gegenüber  $T(E)_u$  deutlich erhöht. Bei der Untersuchung der Expiration konnte also eine kurzzeitige stabilisierende, sowie eine längere destabilisierende Adaptation unterschieden werden.

Wie in den Einzelfalldarstellungen von Abschnitt 3.2 und der Gruppenauswertung von Abschnitt 3.3 gezeigt, war die durch unerwartete, posturale Störungen induzierte Modulation von Atemphasen bei manchen Versuchspersonen mit einer Zunahme, bei anderen wiederum mit einer Abnahme der respiratorischen Variabilität verbunden. Als mögliche Ursache für diese interindividuell unterschiedlichen Kombinationen von Merkmalsausprägungen wurden zwei funktionell voneinander unabhängige, plastische Prozesse vermutet, die die Modulation und Synchronizität der Atmung je nach Art der Atemphase und nach Zeitpunkt der Stimulation innerhalb des Atemzyklus steuerten und anpassten.

#### 4.1.3 Latenzen der TA-Reflexantworten

Bei der Auswertung der EMG-Daten wurde in allen Versuchsgruppen eine Abnahme der TA-Reflexamplitude mit zunehmender Dauer des Experiments festgestellt. Bei CTRL1 lag die mittlere EMG-Latenz bei  $131 \pm 19,7$  ms, bei CTRL2 wurde eine durchschnittliche Antwortlatenz von  $131,7 \pm 22,3$  berechnet. Beide Werte passten gut zu den Ergebnissen der eigenen (Kolb et al., 2002; 2004) und anderer Arbeitsgruppen (Diener et al., 1991; Nashner, 1976). So berichtete Nashner (1976) von 120 ms. Diener et al. (1991) beschrieben für verschiedene proximale und distale Muskelgruppen ein Spektrum von 94 bis 145 ms. Die cerebellären Patienten unterschieden sich von den gesunden Kontrollprobanden der CTRL2-Gruppe in einer um durchschnittlich 16 ms längeren, muskulären Antwortlatenz. Auch die Anstiegszeit war bei der Patientengruppe mit 15 ms länger als bei CTRL2. Der Abfall der Reflexamplituden der kranken Versuchspersonen unterschied sich dagegen nicht



von dem der gesunden Probanden (Kolb et al., 2004).

#### 4.1.4 Atemphasenunabhängigkeit der posturalen Reaktionen

Mehrere elektrophysiologischen Studien von Viala und Pérségol an Rückenmarkspräparaten neugeborener Ratten (Überblick in: Viala, 1997) hatten gezeigt, dass zwischen den Aktivitäten respiratorischer und lokomotorischer Zentren des Rückenmarks und Hirnstamms reziproke Beziehungen im Sinne einer zeitlichen Kopplung herstellbar sind. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen hatten Ebert und Raßler in ihren Arbeiten (Ebert et al., 2000; Raßler et al., 1996; Raßler and Kohl, 1996; Raßler et al., 1990) den Einfluß der Atmung auf visuell geleitete Fingerbewegungen, sowie rhythmische Bewegungen der unteren Extremität untersucht und dabei festgestellt, dass die Atmung, sowohl den zeitlichen Ablauf als auch die Genauigkeit der sensomotorischen Steuerung beeinflusst. An den Phasenübergängen von Inspiration zu Expiration fanden sie langsamere und ungenauere Fingerfolgebewegungen, als in den mittleren Phasenabschnitten (Raßler et al., 1996). In einer neueren Studie untersuchten Raßler et al. (2000) den Einfluss verschiedener Arten posturaler Stimuli auf die Interaktion von Atmung und motorischer Reaktion. Vor dem Hintergrund von Hinweisen, dass unterschiedliche Intensitäten und Arten motorischer Reize auch unterschiedliche spinale und kortikale Regulationsmechanismen aktivieren (siehe Bradl et al., 1994), wurden in den Fingergrundgelenken der rechten Hand kurze (20 ms) oder längere (1,8 s) Drehmomente in vier Phasen des Atemzyklus (Beginn der Inspiration (0I), 40% der Inspiration (40I), Beginn der Expiration (0E) und 40% der Expiration (40E)) appliziert. Dabei konnten signifikante, atemphasenabhängige, posturale Reaktionen nur bei der längeren Stimulationsform nachgewiesen werden.

Die in dieser Studie verwendete Dauer der unerwarteten Plattformkipfung ähnelte mit 200 ms eher dem kurzen, impulsartigen Reiztyp von Raßler et al. (2000). Wie dort konnte in der vorliegenden Arbeit aus den Ergebnissen der EMG- und CVP-Auswertung (siehe Abschnitt 3.3.2) kein signifikanter Einfluss der Atmung auf die posturalen, standmotorischen Reaktionen abgeleitet werden. Als mögliche Ursache dieses Befundes wird das Konzept einer funktionellen Hierarchisierung der neuronalen Prozesse angenommen, das den posturalen Reaktionen zur Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts eine höhere Priorität gegenüber der kontinuierlichen Atemtätigkeit einräumt. Bereits von Holst (Holst, 1939) hatte bei seiner Erläuterung des Magneteffekts (siehe Abschnitt 1.2.2) festgestellt, dass die anziehende Wirkung eines motorischen Rhythmus auf einen anderen Rhythmus abnimmt, sobald die „Wichtigkeit“ oder Priorität des zweiten gegenüber dem ersten zunimmt. In unserem Falle würde sich also die niedrigere Priorität der Atmung gegenüber den posturalen Reaktionen in einer stärkeren Modulations- und Anpassungsfähigkeit derselben ausdrücken.

#### 4.2 Atmung und posturale Motorik bei erwarteten Störungen

Die bisherigen Studien, die die zeitlichen Beziehungen zwischen Atemmotorik und anderen periodischen, motorischen Aktivitäten untersuchten, weisen eine große methodische Vielfalt

bei der Definition und quantitativen Erfassung von „Koordination“ auf.

Als Beispiel für eine eher globale Beurteilung von Koordination kann die Studie von [Bramble and Carrier \(1983\)](#) dienen. Dort wurde die Koordination von Atmung und Laufbewegungen bei Säugetieren auf das Verhältnis der durchschnittlichen Zahl von Atemzügen zur mittleren Anzahl von Laufschritten pro Minute, über 45 bis 60 Schritte, reduziert.

[Kohl et al. \(1981\)](#) verwendeten bei ihrer Untersuchung der zeitlichen Beziehung von Atmung und zyklischen Tretbewegungen ein *Kriterium*, mit dem sie koordinierte von unkoordinierten Zeitabschnitten unterschieden. Demnach lag Koordination dann vor, wenn zwischen Atem- zu Tretzyklen ganzzahlige Verhältnisse auftraten, welche sich über eine Dauer von mindestens 6 Atemzyklen nicht um mehr als  $0,1^\circ$  pro Atemzyklus änderten.

[Ebert et al. \(2000\)](#) untersuchten die Interaktion von Atmung und Unterarmfolgebewegungen bei sinusförmigen Reizfrequenzen auch auf der Grundlage einer kriteriumsgestützten Definition von „Koordination“. Sie berechneten die Phasenintervalle (PI) zwischen definierten Beobachtungsereignissen der Atem- und Bewegungszyklen und bildeten hieraus Phasenintervalldifferenzen. Koordination zwischen beiden Signalen wurde dann detektiert, wenn in einem Zeitabschnitt von drei konsekutiven PI deren Differenzen 25% („weiches“ Kriterium) oder 10% („hartes“ Kriterium) der mittleren Dauer der Bewegungsperioden nicht überschritten. Die Koordinationsstärke wurde dann als Newton'sche Wahrscheinlichkeit aus der Anzahl der koordinierten Zeitabschnitte durch die Anzahl aller Zeitabschnitte bei einer gegebenen Frequenz berechnet. War die Bewegungsperiode kürzer oder länger als die Atmungsperiode, entstanden, bezogen auf die Atmung als Referenzsignal, im ersten Fall 1:n- und im zweiten Fall n:1-Koordinationsmuster. In solchen Fällen wurden die Phasenintervalldifferenzen der jeweils n-ten PI berechnet und anschließend anhand des oben genannten Kriteriums geprüft. Ähnlich wie Kohl et al. waren die Autoren anhand der empirisch festgelegten Koordinationskriterien in der Lage, Zeitabschnitte mit „absoluter Koordination“ von Abschnitten mit „relativer Koordination (Phasendrift)“ oder „fehlender Koordination“ voneinander zu unterscheiden.

Die von Ebert und Raßler entwickelte Methode wurde zunächst für die parametrische Erfassung von Koordination übernommen und an die eigenen Versuchsbedingungen angepaßt.

Ein Vorteil der Methode von Ebert und Raßler bestand in der Möglichkeit, *Zeitabschnitte* mit absoluter Koordination, von Abschnitten mit relativer oder fehlender Koordination zu unterscheiden. Hierdurch konnten die Autoren eine über die globale Beurteilung von Koordination hinausgehende Untersuchung durchführen, welche die Stärke der Koordination, sowie die Art der Koordinationsverhältnisse in bestimmten Zeitabschnitten zu der jeweiligen Stimulationsfrequenz in Beziehung setze.

Im Verlauf der Auswertung ließen sich jedoch einige Nachteile feststellen. Zum einen konnte auch bei diesem Verfahren die *Koordinationsstärke* der Signale nur bei ganzzahligen Verhältnissen von Atem- und Bewegungszyklen bestimmt werden. Da die Berechnung der Phasenintervalle stets auf **einem** Referenzzyklus beruhte, wurde Koordination auf der Grundlage eines 1:n-Verhältnisses bezüglich des Referenzzyklus definiert. Durch diese Herangehensweise konnten beispielsweise 3:2-, 3:4- oder 2:5-Koordinationsmuster in der Aus-

wertung nicht erfaßt werden. Ein weiterer, methodischer Nachteil ergab sich aus der Verwendung von *Kriterien* bei der Detektion koordinierter Zeitabschnitte. Zum einen erschien die Festlegung auf ein 25%- und ein 10%-Kriterium willkürlich, auch wenn die Autoren diese Schwellenwerte empirisch mit „guter“ und „schlechter“ Koordination assoziieren konnten (siehe hierzu [Ebert et al., 2000](#)). Der wichtigste Nachteil war jedoch, dass es durch diese kriteriumsgestützte Erfassung von Koordination nicht möglich war, antizipatorische Koordinationsstrategien zu erkennen: Wurde zum Beispiel die Ausgangsposition der Plattform als Referenzzeitpunkt bei der Berechnung der respiratorischen Phasenintervalle definiert, so bestand in der qualitativen Betrachtung das antizipatorische Verhalten der Atmung darin, dass die Inspiration immer wieder unmittelbar vor dem Erreichen dieser Ausgangsposition einsetzte. Die Anwendung der Methode führte bei konsekutiven Phasenintervallen oft im Wechsel zu „großen“ (zwischen 315° und 360°) und „kleinen“ (<45°) PI-Werten. Die hieraus berechneten Phasenintervalldifferenzen lagen somit deutlich oberhalb des weichen und harten Kriteriums und wurden dadurch als „nicht koordiniert“ eingestuft, obwohl eigentlich eine sehr starke Koordination zwischen den gemessenen Signalen bestand.

Auf der Grundlage der für diese Studie gewählten Fragestellung wurde nicht das Auftreten bestimmter Koordinationsverhältnisse sondern die *Koordinationsstärke* (Kopplung) zwischen der sinusförmigen Plattformschwingung, der Atmung und den posturalen Reaktionen untersucht (siehe Abschnitt [2.5.2.1](#)). Für die Auswertung wurde eine statistische Methode benützt, die das Ausmaß der Kopplung in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz ohne ein willkürlich gewähltes Kriterium in Form von Auftrittswahrscheinlichkeiten klassierter Phasenbeziehungen zwischen den definierten Ereignissen der gemessenen Signale erfaßte. Dieses Verfahren ermöglichte es, die Häufigkeit der **absoluten Koordination** zweier rhythmischer Prozesse zu quantifizieren; jene Zeitabschnitte, in denen es zu einem Phasendrift zwischen den untersuchten Signalen kam (relative Koordination), konnten dagegen nicht von den Abschnitten ohne Koordination unterschieden werden. Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Test wurde geprüft, ob sich die Inzidenzen der Beobachtungsereignisse signifikant von der angenommenen Gleichverteilung der Ereignisse unterschieden, wobei die hierbei berechneten p-Werte als Maß für die Stärke der Kopplung benützt wurden. Das Verfahren ähnelte einer früheren Methode, die von [Raßler et al. \(1996\)](#); [Raßler and Kohl \(1996\)](#) zur Analyse der Koordination von Atmung und Gehrrhythmen bei Menschen verwendet worden war, wobei dort allerdings die Kopplungsstärke anhand eines willkürlichen Kriteriums erfaßt wurde.

Ein weiterer Vorteil bestand in der Fähigkeit der vorgestellten Methode, antizipatorische Reaktionen der Versuchsperson erfassen zu können. Bei niedrigen Stimulationsfrequenzen sank die Sensitivität des Verfahrens, da sich die Ereignisse je nach 1:n-Koordinationsmuster von Reiz und Reaktion auf mehrere Phasenabschnitte verteilten und sich somit eine niedrigere Kopplungsstärke ergab. Eine mögliche Lösung dieses Problems würde sich in einer getrennten Berechnung der Inzidenzverteilung für jedes n-te Beobachtungsereignis im Referenzzyklus anbieten. Dies wurde aber in der vorliegenden Arbeit nicht mehr umgesetzt, da anhand der grafischen Auswertung im niedrigen Frequenzbereich stets eine sehr geringe Kopplungsstärke beobachtet wurde, sodass der Fehler als vernachlässigbar angesehen werden konnte.

#### 4.2.1 Koordination von Atmung und sinusförmiger Stimulation

Bei der Untersuchung der Kopplung zwischen Atemrhythmus und sinusförmiger Plattformbewegung wurden bei den gesunden Probanden der Versuchsgruppen CTRL1 und CTRL2 deutliche Unterschiede in der Kopplungsstärke der gemessenen Reiz- und Reaktionssignale beobachtet. So fanden sich zwei (25%) Probanden in der Pilotstudie, vier (22,2%) in CTRL1 und drei (37,5%) in CTRL2, die bei bestimmten Frequenzen eine besonders stabile Kopplung von Atmung und Plattformbewegung aufwiesen, wobei bei zwei der CTRL1- und drei der CTRL2-Probanden, sowie zwei Versuchspersonen aus der Pilotstudie ein weitgehend stabiles Kopplungsverhalten innerhalb des gesamten Reizspektrums beobachtet wurde. Bei den übrigen Probanden gab es Fälle, bei denen die Atmung unter Reizung mit den harmonischen Vielfachen der Atmeruhefrequenz mäßig koppelte, und solche, die fast keine Kopplung zwischen Atmung und Reizfunktion aufwiesen.

Die parametrischen Ergebnisse bestätigten die Beobachtungen der grafischen Auswertung. Bei den Probanden von CTRL1 und CTRL2 wurden bei einer Stimulationsfrequenz, die im Bereich der Atemruhefrequenz lag, die höchsten Kopplungsraten gemessen. Im Frequenzabschnitt  $\Delta f [1, 0; 1, 5]$  wurden maximal 22,3% aller Inspirationsereignisse von CTRL1 im Phasenabschnitt  $\Delta \phi [0; 45]$  registriert. Der entsprechende Wert von CTRL2 lag mit 24,8% im gleichen Phasenabschnitt, aber im nächst höheren Frequenzabschnitt  $\Delta f [1, 5; 2, 0]$ . Die Signifikanzprüfung der, mittels  $\chi^2$ -Statistik berechneten p-Werte erbrachte, dass die Atemtätigkeit von 58,8% der CTRL1- und 62,5% der CTRL2-Probanden innerhalb eines Plattformfrequenzbereichs, der in der Nähe der Atemruhefrequenz lag, ein stabiles Kopplungsverhalten im Sinne einer absoluten 1:1-Koordination aufwies. Außerhalb des Atemruhefrequenzbereichs änderten sich bei jenen Probanden mit starker Kopplung, wie von [Ebert et al. \(2000\)](#) beschrieben, die Koordinationsverhältnisse zwischen Atmung und Plattformbewegung, sodaß eine lineare Korrelation zwischen Atem- und Plattformfrequenz nicht mehr gegeben war. Diese Subgruppe von Probanden waren also in der Lage ihre Atemfrequenz bei wechselnder Plattformfrequenz so anzupassen, dass stabile n:1- und 1:n-Koordinationsmuster, und somit starke Kopplungen zwischen den Signalen auftraten (siehe hierzu Abb. 18. Dagegen induzierte eine Erhöhung oder Erniedrigung von  $f_{stim}$  in der Subgruppe der Versuchspersonen mit geringer Kopplung von Atmung und Plattform eine Zu- oder Abnahme der Atemfrequenz zwischen  $0,26 \pm 0,06$  und  $0,32 \pm 0,05$  Hz, ohne dass sich stabile Koordinationsverhältnisse ausbildeten. In diesem Frequenzbereich bestand somit eine Korrelation zwischen den Frequenzen beider Signale.

In beiden Gruppen sank ober- und unterhalb des *Frequenzbands* von  $f_{rest}^\#$  (siehe [Ebert et al., 2000](#)) der Anteil der Probanden mit signifikantem Kopplungsverhalten: Im langsamsten Frequenzabschnitt zeigten bei CTRL1 nur noch 6,3% der Probanden eine signifikante, inspiratorische Kopplung, bei CTRL2 waren dies noch 28,6% der Versuchspersonen. Im höchsten, in der Gruppenauswertung untersuchten Frequenzabschnitt  $\Delta f [3, 0; 3, 5]$  wiesen noch 30% der CTRL1- und 42,9% der CTRL2-Probanden eine signifikante Kopplung von Atmung und Plattformbewegung auf. Die etwas höheren Werte der CTRL2-Gruppe lagen am höheren prozentualen Anteil der gut koordinierenden Versuchspersonen (siehe oben). Im Gegensatz zur Gruppe der jungen Probanden zeigte die Kontrollgruppe im Bereich

der harmonischen Vielfachen der Atemruhefrequenz eine signifikant stärkere Kopplung (je 42,7% der Versuchspersonen im Bereich der zwei- und dreifachen Atemruhefrequenz). Diese Ergebnisse decken sich mit den Befunden von Ebert und Raßler, die die Koordination von Atmung und Geh-, sowie Unterarm- und Fingerfolgebewegungen bei gesunden Probanden untersucht hatten (siehe oben zitierte Studien). Anhand der Koordinationsstärke und der Weite der Frequenzbänder, innerhalb derer Koordination stattfand, konnten Ebert und Mitarbeiter „gut“ (18,2%) und „schlecht“ (81,8%) koordinierende Personen voneinander unterscheiden (Ebert et al., 2000). Da die Autoren bei ihrer kriteriumsgestützten Analyse die relative Koordination von Atmung und Unterarmfolgebewegungen mit Hilfe eines „weichen“ Kriteriums miterfaßten, fielen die prozentualen Anteile koordinierter Atemtätigkeit höher aus als in der vorliegenden Arbeit, die insensitiv gegenüber einem *phase drift* war. Bei einem 1:1-Koordinationsverhältnis von Atmung und Bewegung fanden die Autoren mit Hilfe des „harten“ Kriteriums 25% koordinierte PIs. Dieser Wert stimmt gut mit den oben angegebenen, maximalen Inzidenzen des Ereignisses „Inspiration“ überein.

In der vorliegenden Arbeit konnten sowohl bei den Individuen mit starker als auch bei jenen mit mäßiger Stabilität der Phasenbeziehungen von Atmung und Sinusfunktion hauptsächlich zwei Phasenlagen der Inspiration beobachtet werden. Die gesunden Probanden atmeten vorzugsweise zu Beginn der Aufwärtsbewegung der Plattform ein, sodass in der Histogramm-Analyse die Inzidenz des Beobachtungsereignissen in den Phasenabschnitten  $\Delta\phi [0; 45]$  und  $\Delta\phi [45; 90]$  besonders hoch ausfiel. Bei allen gesunden Versuchspersonen, die ein gewisses Maß an absoluter Koordination aufwiesen, konnte neben diesem „In-Phase-Einatmen“ auch noch ein antiphasisches Kopplungsverhalten festgestellt werden. Hier begann die Inspiration zeitnah mit der Abwärtsbewegung der Plattform innerhalb des Phasenabschnitts  $\Delta\phi [180; 225]$ . Der grafische Vergleich der In-Phase- und Anti-Phase-Kopplungsmuster bei den stark koppelnden Probanden zeigte, dass das erstere deutlich häufiger als das letztere Kopplungsmuster auftrat. Ähnliche Beobachtungen und Befunde wurden in einer Fülle von Arbeiten aus der Arbeitsgruppe um J. Kelso beschrieben, in denen sich die Autoren mit verschiedenen Formen der bimanualen, rhythmischen Koordination und ihren zentralnervösen Korrelaten beschäftigten (Überblick in: Kelso, 1995).

Im Jahre 1985 formulierten Haken, Bunz und Kelso ein nach ihnen benanntes kybernetisches, nicht-lineares Modell (HKB-Modell), mit dem sie die Entstehung, Veränderung und die Stabilität von Koordinationsmustern zwischen rhythmischen Handbewegungen anhand der nicht-linearen Kopplung nicht-linearer Oszillatoren beschrieben (siehe Haken et al., 1985). Bimanuale Koordination weist analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zwei bevorzugte Muster auf: *Synchronisierte* und *synkopierte* Koordination. Der erste Fall erweist sich als deutlich stabiler als der letztere, denn bei höheren Oszillationsfrequenzen kommt es zu einem zunehmenden, durch *phase drift* gekennzeichnet „Umkippen“ vom synkopierten in das synchronisierte Koordinationsmuster. Das ursprünglich auf der Annahme symmetrischer Oszillatoren entwickelte HKB-Modell wurde in der Folge auf asymmetrische Oszillatoren erweitert, mit denen die komplexen Koordinationsmuster der oberen und unteren Extremität modelliert wurden. Dieses asymmetrische HKB-Modell wurde erfolgreich zur Erklärung der Koordination einer Reihe verschiedener rhythmischer Bewegungen herangezogen (Überblick in: Kelso, 1995). In jüngster Zeit konnten Temprado et al. (2002)

zeigen, dass das asymmetrische HKB-Modell in der Lage ist, die beobachteten Koordinationismuster von Atmung und rhythmischen Armbewegungen abzubilden. Im Lichte dieser Daten könnte das Auftreten von Kopplung zwischen der Atmung und den gemessenen, posturalen Reaktionen als koordinierte Tätigkeit nicht-linearer Oszillatoren mit unterschiedlichen Eigenfrequenzen aufgefaßt werden. Eine Überprüfung dieser Hypothese wurde jedoch im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt.

#### 4.2.2 Koordination von EMG- und Stimulationssignalen

Die mit Hilfe derselben Methode untersuchten TA- und GA-Reaktionen wiesen im Gruppendurchschnitt ein höheres Maß an Kopplung mit der applizierten Plattformbewegung auf als die Atmung. Dabei zeigte der GA ein antiphasisches Aktivitätsmuster (größte Inzidenzen zwischen  $135^\circ$  und  $270^\circ$ ) während die TA-Aktivität bevorzugt in den Phasenabschnitten zwischen  $45^\circ$  und  $180^\circ$  einsetzte. Sowohl in CTRL1 als auch CTRL2 zeigte der GA ein höheres Maß an Kopplung als der TA. Die höchsten Inzidenzen des GA-Kontraktionsbeginns wurden für beide Gruppen der gesunden Probanden innerhalb jener Frequenzabschnitte beobachtet, die Plattformfrequenzen vom 1- bis 3-fachen der Atemruhefrequenz beinhalteten. Dagegen ließ sich bei CTRL1 für den TA-Kontraktionsbeginn im langsamen Frequenzbereich zwischen  $\Delta f [0, 0; 0, 5]$  und  $\Delta f [1, 0; 1, 5]$  ein höheres Maß an Kopplung feststellen als bei den schnellen Reizfrequenzen. Zudem konnte mit wachsender Stimulationsfrequenz eine Verschiebung des TA-Kontraktionsbeginns in Richtung eines In-Phase-Aktivierungsmusters beobachtet werden. Die kleinere Kontrollgruppe wies dagegen höhere TA-Kopplungsstärken im Bereich der schneller Reizfrequenzen auf; die Inzidenzen lagen hier vorzugsweise, aber nicht durchgängig zwischen  $0^\circ$  und  $45^\circ$ . Die GA- und TA-Aktivierungen zeigten bei der CTRL2-Gruppe eine niedrigere Kopplungsstärke als die der CTRL1-Gruppe.

Der direkte Vergleich zwischen den Inzidenzen des GA- und TA-Kontraktionsbeginns ist problematisch, da bei der vorliegenden Stimulationsart die TA-Aktivität starken, interindividuellen Schwankungen unterworfen war, sodass insgesamt im Gruppenmittel wesentlich weniger TA- als GA-Kontraktionen auftraten. Die wesentlich geringere Aktivierung des TA erklärt sich dadurch, dass in dem verwendeten Versuchsparadigma die Plattformkipplung bei  $0^\circ$  und nicht bei  $-5^\circ$  beginnt, wodurch dem GA und den proximalen Extensoren des Kniegelenks (M. rectus femoris) die entscheidende Haltefunktion zukommt, während der TA von der Haltungsregulation vorwiegend als akzessorischer Muskel eingesetzt wird.

Die im Vergleich zur Atmung größere Kopplungsstärke zwischen den EMG-Signalen des TA und GA sowie der erwarteten Plattformbewegung läßt sich, ähnlich wie in der *Perturbation*, auf ihre wichtige, standmotorische Funktion zurückführen, die unter den applizierten, dynamischen Reizbedingungen eine Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts garantierte.

### 4.3 Das Kleinhirn bei der Adaptation von Atmung und Motorik

#### 4.3.1 Vergleich der Ruheatmung

In den Ruhemessungen zeigten die acht untersuchten cerebellären Patienten eine gegenüber der Kontrollgruppe deutlich höhere, mittlere Atemfrequenz von 0,34 Hz, die, gemessen am Variationskoeffizient von 0,12, deutlich weniger Schwankungen aufwies, als die der gesunden Kontrollpersonen und jungen Probanden (CTRL1: 0,23 und CTRL2: 0,22). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit verschiedenen, in Abschnitt 1.3.2.2 beschriebenen Beobachtungen, die bei elektrischer Stimulation der Kleinhirnrinde von Säugetieren gewonnen wurden (Bradley et al., 1990b; Xu et al., 1998). Ähnlich wie bei den Patienten konnten Xu et al. (1998) bei Ratten mit einer genetisch bedingten Degeneration der Kleinhirnrinde eine Zunahme der Atemfrequenz beobachten. Auch in der an cerebellären Patienten durchgeführten Studie von Ebert et al. (1995) wurde eine, den Ergebnissen dieser Arbeit entsprechende, reguläre, aber beschleunigte Atmung der Patientengruppe festgestellt. Hirano et al. (1993) publizierten einen neurochirurgischen Fallbericht, in dem sie eine Zunahme der Atemfrequenz bei elektrischen Stimulationen in der Nähe des rostralen Nucleus fastigii (rNF) beschrieben. In diesem Zusammenhang ist bekannt, dass der rNF einen exzitatorischen Einfluß auf das medulläre, respiratorische Netzwerk ausübt, der durch die inhibierenden Projektionen der vermalen Kleinhirnrinde auf den rNF reguliert wird (Überblick in: Xu and Frazier, 2002). Die in der Patientengruppe beobachtete **Beschleunigung** und **Regularisierung** der Atmung könnte möglicherweise in einer Störung dieser Anpassungsfähigkeit begründet sein. Im Rahmen dieses pathophysiologischen Konzepts hätte die bei den Patienten vorliegende Atrophie der Kleinhirnrinde eine Disinhibition der exzitatorischen Funktion des rostralen Nucleus fastigii zur Folge.

#### 4.3.2 Vergleich von Atmung und posturaler Motorik bei unerwarteten Störungen

Die Patientengruppe zeichnete sich in der Versuchsserie zur Adaptation der Atmung bei unerwarteten plattforminduzierten Störungen insgesamt durch eine geringere regulatorische Reaktion der Atmung aus (Abschnitte 3.2 und 3.3.1). Bei den Patienten war vor allem die Modulation der inspiratorischen und expiratorischen Atemintervalldauer weniger stark ausgeprägt und von kürzerer Dauer als in der gesunden Vergleichsgruppe. Dagegen zeigten sich bei der plattforminduzierten Variabilität der Atemintervalle keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit müssen vor dem Hintergrund der starken interindividuellen Streuung der Merkmalsausprägungen und der geringen Fallzahl beider Gruppen mit Vorsicht beurteilt werden. Sie können deshalb allenfalls als Hinweise auf eine mögliche Beteiligung des Kleinhirns bei der Adaptation der Atmung an unerwartete Störungen des Körpergleichgewichts gewertet werden. Im Lichte der bisherigen, tierexperimentellen Datenlage, scheint es aber durchaus möglich, dass dem Kleinhirn eine Bedeutung bei der Etablierung kurzfristiger plastischer Prozesse innerhalb des respiratorischen CPG zukommt. So zeigten Bassal and Bianchi (1982), sowie Williams et al. (1989), dass mit Hilfe ei-



ner elektrischen Stimulation des rostralen Nucleus fastigii die Dauer der Inspirations- und Expirationsphase, sowie des gesamten Atemzyklus beeinflusst wird. Durch kurze Stimulationen im Bereich von 100 bis 200 ms konnten Lutherer und Mitarbeiter Übergänge von der einen in die andere Atemphase induzieren (Lutherer et al., 1989). Zudem beobachteten die Autoren nach Reizapplikation kurzfristige respiratorische Reaktionen, die hauptsächlich in einer Beschleunigung der Atemphasen im betroffenen sowie in den nachfolgenden Atemzyklen bestanden. Die Autoren schlugen für diese Beobachtungen als Erklärungsmodell plastische Prozesse auf der Ebene des Kleinhirns und der Medulla oblongata vor.

Anders als die Ergebnisse von Ebert und Raßler et al. (Abschnitt 4.1.4) konnte die vorliegende Arbeit sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei den cerebellären Patienten keinen signifikanten Nachweis einer Beeinflussung der posturalen Reaktionen durch eine atemphasenabhängige, unerwartete Perturbation des Körpergleichgewichts erbringen (Abschnitte 3.2.2 und 3.3.2). Raßler et al. (2000) hatten in ihrer Studie die atemphasenabhängigen Effekte von kurzen, impulsartigen (*torque impulse*) und länger anhaltenden (*torque steps*) Fingerbewegungen auf den gleichzeitig registrierten Atemrhythmus, sowie den Einfluß der Atmung auf die Schnelligkeit und Genauigkeit dieser Bewegungen untersucht. Sie fanden, im Einklang mit den Ergebnissen der eigenen Studie, keine signifikante, respiratorische Beeinflussung von impulsartigen Fingerbewegungen. Dagegen beschrieben sie bei den länger anhaltenden *torque steps* einen deutlich atemphasenabhängigen Effekt im Sinne einer höheren Präzision bei spät-expiratorischen und einer niedrigeren Genauigkeit bei früh-inspiratorischen Störungen.

Die Gruppenunterschiede der TA-Parameter, die sich bei den cerebellären Patienten in einer, um ca. 20 ms längeren Latenz und einer, um durchschnittlich 15 ms verlängerten Anstiegszeit äußerten, reproduzierten frühere Ergebnisse anderer und der eigenen Arbeitsgruppe (Diener et al., 1991; Kolb et al., 2004). Die mit zunehmender Versuchsdauer zu beobachtende Amplitudenabnahme der TA-Reaktionen wurde als Ausdruck eines habituativen Prozesses der posturalen Motorik gedeutet. Hier fanden sich keine Unterschiede zwischen den gesunden Versuchspersonen und den cerebellären Patienten.

#### 4.3.3 Vergleich von Atmung und posturalen Reaktionen bei erwarteten Störungen

In der Versuchsserie zur Adaptation der Atmung und posturalen Motorik bei erwarteten, sinusförmigen Plattformkippen konnten im Kopplungsverhalten von Atemrhythmus und Plattformbewegung deutliche Unterschiede zwischen den gesunden Probanden der Kontrollgruppe und den cerebellären Patienten festgestellt werden. Wie bereits in Abschnitt 3.5.1 erläutert, wies die Patientengruppe im Mittel über alle applizierten Frequenzen ein schwächeres, respiratorisches Kopplungsverhalten auf. So zeigten nur 37,5% der cerebellären Versuchspersonen im Vergleich zu den 67,5% der CTRL2-Probanden bei Reizfrequenzen im Bereich der Atemruhefrequenz eine signifikante Kopplung zwischen ihrer Atemtätigkeit und der sinusförmigen Plattformbewegung. In allen übrigen Frequenzklassen war der Signifikanzanteil bei den Patienten ebenfalls deutlich geringer als in der Kontrollgruppe.

Es existiert meines Wissens bisher lediglich eine Studie (Ebert et al., 1995), die die Unter-

schiede im Atemverhalten gesunder Probanden und cerebellärer Patienten systematisch untersucht hat: Die Autoren untersuchten 11 Patienten mit vorwiegend degenerativen Kleinhirnerkrankungen und verglichen sie mit 9 gesunden Probanden. Die Versuchspersonen saßen vor einem Oszilloskop, auf dem sich ein punktförmiges Signal mit unterschiedlichen sinusförmigen Frequenzen bewegte. Die Aufgabe bestand darin, durch „Trackingbewegungen“ einen kleinen Punkt möglichst genau innerhalb des Signals zu halten. Über ein Manipulandum konnten die Probanden die Position des Punktes mit Hilfe von Flexions- und Extensionsbewegungen im Ellenbogengelenk verändern. Es wurden Sinusfrequenzen aufsteigend von 0,1 bis 2,0 Zyklen pro Sekunde getestet. Die Frequenzeigenschaften der aufgezeichneten Atemsignale wurden anschließend mit Powerspektren und der Methode der Phasenintervall-Analyse (siehe oben) ausgewertet. Koordination zwischen beiden Signalen wurde angenommen, wenn sich drei relative Phasen definierter Ereignisse von Reiz- und Reaktionssignal kaum unterschieden. In Ruhe war der Atemrhythmus der Patienten intakt und unterschied sich, bis auf die höhere Atemruhefrequenz (Abschnitt 4.3.1), nicht von dem der gesunden Personen. Unter Reizbedingungen wurde bei den Patienten der Atemrhythmus während der Trackingbewegungen sehr unregelmäßig: Es fanden sich bei einigen Patienten längere apnoeische Phasen, die oft über mehrere Sekunden anhielten und von tiefen Inspirationen gefolgt waren. Zudem verkürzte und verlängerte sich häufig die Dauer der normalen Atemzyklen, sodass die Phasenanalyse eine sehr geringe Koordination für die Patientengruppe lieferte. Die Atmung der Patienten wirkte insgesamt *ataktisch*, in Analogie zu anderen Bereichen der Motorik. Die Autoren konnten allerdings keine Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad und den beobachteten Störungen des Atemrhythmus feststellen und vermuteten als Ursache hierfür eine pathophysiologische Beteiligung verschiedener Regionen des Kleinhirns. Ebert et al. (1995) konnte zeigen, dass erst die Koordination verschiedener motorischer Aktivitäten, bei der eine wesentliche Beteiligung des Kleinhirns angenommen wird, zu einer sichtbaren Störung des Atemrhythmus führt.

Ein derartiges, ataktisches Atemmuster konnte bei keinem der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten nachgewiesen werden. Ein Grund für diese Diskrepanz mag im Unterschied zwischen der standmotorischen Aktivierung unserer Versuchspersonen und dem zielmotorischen Paradigma in der Studie von Ebert et al. (1995) liegen. Möglicherweise induzieren zielmotorische Handlungen eine stärkere Aktivierung des Kleinhirns, das entsprechend des von Ebert et al. (2000) vorgeschlagenen, hypothetischen Modells als *Komparator* zwischen dem respiratorischen *central pattern generator* und jenen oszillatorischen Strukturen fungiert, welche die rhythmischen Armbewegungen steuern.

Trotz dieses wichtigen Unterschieds stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den früheren Studien von Ebert und Raßler (Raßler et al., 1996; Raßler and Kohl, 1996; Raßler et al., 1999) insofern überein, dass in der aktuellen Untersuchung gesunde Probanden mit starker und schwacher respiratorischer Kopplung in einer ähnlichen Verteilung vorliegen. Hier wie dort konnten zwei Verhaltensmuster identifiziert werden, denen vermutlich zwei unterschiedliche plastische Prozesse zugrunde liegen. Im ersten Fall, den „schwach“ koordinierenden Versuchspersonen, führt die Steigerung der Plattformfrequenz zu einer Beschleunigung des Atemrhythmus (*pacing*). Im zweiten Fall, den „starken Koordinierern“, wird die „lineare“ Zunahme der Atemfrequenz durch ständig wechselnde Koordinationsmu-

ster von Atmung und Bewegung „gestört“. Der Atemgenerator wird in Abhängigkeit von der Plattformfrequenz beschleunigt oder verlangsamt, um eine stabile Kopplung der motorischen Aktivitäten zu erreichen. Da in der vorliegenden Untersuchung der letztere Fall bei den cerebellären Patienten in viel geringerem Umfang als bei den gesunden Versuchspersonen beobachtet werden konnte, spricht dies zumindest für eine wichtige Beteiligung des Kleinhirns bei der Etablierung, und möglicherweise auch Aufrechterhaltung der respiratorischen Koordination.

Beim Vergleich der EMG-Signale von cerebellären Patienten und gesunden Kontrollpersonen (Abschnitte 3.4.2 und 3.5.2) zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede. Die gesunden Probanden des Kontrollkollektivs reagierten auf die rhythmische Auslenkung ihres Körperschwerpunkts vorwiegend mit einem antiphasischen GA-Aktivierungsmuster und einer In-Phase-Aktivierung des TA. Dagegen wiesen die cerebellären Patienten eine wesentlich geringere Kopplungsstärke ihrer GA-Aktivierungen auf. Anders als bei den gesunden Probanden, bei denen hauptsächlich die rhythmische GA-Aktivität zu einer Stabilisierung der Körperschwerpunktauslenkungen führte und der TA nur eine akzessorische Funktion inne hatte, zeigte die Patientengruppe eine deutlich stärkere Aktivierung des TA, die von einer, gegenüber der Kontrollgruppe signifikanteren In-Phase-Kopplung von TA- und Plattformsignal begleitet war. Die stärkere TA-Aktivierung unterstütze somit in der Patientengruppe die defiziente Funktion des GA.

In den EMG-Daten der cerebellären Patienten fiel vor allem bei langsamen Plattformfrequenzen die „Fragmentierung“ der gemessenen, muskulären Reaktionen auf. Während sich bei der Muskulatur der gesunden Probanden, eine von der Frequenz der Sinuszyklen abhängige Kontraktionsdauer beobachten ließ, führte diese Fragmentierung bei den cerebellären Patienten zu inadäquat kurzen und daher häufigen Kontraktionen. Auch bei den gesunden Probanden konnte das Phänomen der Fragmentierung hin und wieder beobachtet werden. Allerdings benötigten die gesunden Probanden stets eine wesentlich geringere Anzahl von kurzen Einzelkontraktionen bis schließlich ausreichend lange Kontraktion zustande kamen. Die Patienten zeigten dem gegenüber, zum einen eine größere Zahl solcher Einzelkontraktionen und zum anderen eine geringere Anzahl ausreichend langer Aktivierungen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde das Ausmaß der Fragmentierung nicht quantitativ erfasst. In der grafischen Auswertung wurde bei den Patienten mit schwereren, klinischen Symptomen die Fragmentierung häufiger als bei jenen mit milden Symptomen beobachtet. Diese Beobachtung legt eine Korrelation zwischen der klinischen Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der muskulären Fragmentierung nahe.

Bei einem Patienten war das Phänomen der Fragmentierung bei allen Reizfrequenzen so stark ausgeprägt, dass die Periodizität der Reizfunktion weder in den Zeit- noch in den Amplitudenparametern zu erkennen war. Da die fragmentierten Muskelaktionen vom Detektionsalgorithmus als Einzelkontraktionen behandelt wurden, kam es bei der anschließenden Quantifizierung der Kopplung zu sehr geringen, muskulären Kopplungsstärken. Um die Frequenzeigenschaften des Fragmentierungsphänomens genauer zu untersuchen, wurden aus den EMG-Rohdaten Powerspektren berechnet. Die Analyse dieser Spektren erbachte Hinweise, dass die Frequenzen der fragmentierten Komponenten von den Reizfrequenzen abhängige und somit nicht im Rahmen eines cerebellären Tremors erklärt werden können.

Mit Hilfe der Korrelationsanalyse wurde überprüft ob ein Zusammenhang zwischen respiratorischer und muskulärer Kopplungsstärke existiert. Sowohl bei den Gesunden als auch bei den Patienten konnte keine Korrelation zwischen der Atmung und den beiden Muskeln der unteren Extremität festgestellt werden. Dies spricht für ein hohes Maß an Unabhängigkeit der zentralnervösen, rythmisch aktiven Strukturen. Ähnlich wie bei der Adaptation der Atmung an unerwartete, motorische Störungen zeigte sich auch hier eine hierarchische und parallele Ordnung verschiedener motorischer Funktionen.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie konnten in beiden Versuchsparadigmata Hinweise auf eine Beteiligung des Kleinhirns an der Regulation der Atemmotorik gewonnen werden. Sowohl bei unerwarteten als auch bei erwarteten, plattforminduzierten Störungen des Körpergleichgewichts zeigten die Patienten mit degenerativen Kleinhirnatrophien eine verringerte respiratorische Anpassungsfähigkeit.

Bereits in der Ruhemessung ließen sich deutliche Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe feststellen, die in einer durchschnittlich schnelleren, sowie „stabileren“ Atmung der Patienten bestanden. In der *Perturbation* zeigte sich bei den Patienten eine kürzer dauernde und im Ausmaß reduzierte Modulation der inspiratorischen und expiratorischen Atemphasen nach der Störung. Bei der *Koordination* unterschieden sich die Patienten von den gesunden Versuchspersonen durch eine im Mittel geringere Koordination von Atmung und Plattformschwingung, sowie eine schwächere Kopplung des Atem- an den Sinusrhythmus der Plattform. Durch diese verringerte Adaptation der cerebellären Atemmotorik erschien die Atmung der Patienten gegenüber dem gesunden Atemverhalten „starr“ und „metronomhaft“. In diesem Sinne war in der Patientengruppe die Etablierung von „systemübergreifenden“ Reaktionsmustern, die standmotorische und respiratorische Antworten in Abhängigkeit von jeweiligen motorischen Kontext miteinander verbinden, deutlich eingeschränkt.

Wie bei den gesunden Probanden konnte bei den Patienten keine Abhängigkeit der standmotorischen Reaktionen von den Bedingungen der Atemmotorik festgestellt werden, obwohl die aufgezeichneten Signale von Muskulatur und Körperschwerpunktstrajektor in beiden Versuchsparadigmata deutliche Störungen ihrer zeitlichen Organisation aufwiesen. Dieser Befund spricht für eine funktionelle Hierarchisierung der atem- und standmotorischen Reaktionen, die der Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichts angesichts der zu lösenden, motorischen Aufgabe eine höhere Priorität als der Atmung beimißt. Somit liefern die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weitere Hinweise auf eine Beteiligung des Kleinhirns bei der Adaptation der Atmung an unterschiedliche Formen posturaler Reaktionen.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie prüfte an gesunden Probanden, ob die Reaktionen der Atmung und Standmotorik auf erwartete und unerwartete Störungen des Körpergleichgewichts im Sinne von plastischen Lernprozessen modifizierbar sind. Anhand von Patienten mit degenerativen Kleinhirnatrophien wurde untersucht, ob das Kleinhirn an der Entstehung, Adaptation und Integration derartiger Reaktionsmustern beteiligt ist. Zu Beginn der Versuche wurde die Atmung der Probanden bei ruhigem Stand aufgezeichnet. Gleichzeitig wurden die standmotorischen Reaktionen der Mm. gastrocnemius und tibialis anterior, sowie die Körperschwerpunktskräfte registriert. In der ersten Versuchsanordnung wurden unerwartete, rampenförmige Plattformkippen benützt, die innerhalb verschiedener Abschnitte des Atemzyklus appliziert wurden. Im zweiten Versuchsparadigma wurden dagegen erwartete, kontinuierlich-sinusförmige Plattformbewegungen unterschiedlicher Frequenz verwendet.

**Unerwartete** Plattformkippen führten bei den gesunden Probanden abhängig vom gestörten, respiratorischen Phasenabschnitt zu einer Verkürzung der Atemphasen, wobei die Expirationsphase stärker als die Inspirationsphase betroffen war. An den Phasenübergängen war dieser modulatorische Effekt am ausgeprägtesten. Dagegen war die Variabilität der Atmung hier deutlich niedriger als bei Perturbationen innerhalb der frühen und mittleren expiratorischen Phasenabschnitte. Im Gegensatz zur Atmung ließen sich in den Reaktionen der Muskeln und in dem aus den Kräften ermittelten Schwerpunktstrajektor keine atemphasenabhängigen Veränderungen feststellen.

**Erwartete** Störungen des Körpergleichgewichts induzierten bei den gesunden Probanden eine individuell unterschiedlich starke Kopplung von Atem- und Plattformrhythmus. Diese Kopplung war bei Plattformfrequenzen im Bereich der Atemruhefrequenz am größten. In Richtung der unteren und oberen Grenze des untersuchten Frequenzbereichs, die beim Drittel und Dreifachen der Atemruhefrequenz lag, nahm diese Kopplung ab. Die Reaktionen des M. gastrocnemius waren v.a. bei höheren Frequenzen stärker als die des M. tibialis anterior an die Plattformbewegung gekoppelt. Wie bei der Atmung ließ sich bei den muskulären Reaktionen eine Abnahme der Kopplung in den oberen und unteren Frequenzbereichen feststellen.

In allen Versuchsserien zeigten die Patienten eine im Vergleich zu den gesunden Probanden reduzierte respiratorische Anpassungsfähigkeit. Bereits in der Ruhemessung wies die Patientengruppe eine höhere Atemfrequenz bei geringeren respiratorischen Frequenzschwankungen auf. Die unerwarteten, plattforminduzierten Störungen des Körpergleichgewichts führten bei der Patientengruppe zu einer geringeren und kürzeren Modulation der Atmung. Bei den erwarteten Störungen unterschieden sich die Patienten durch eine schwächere Kopplung von Atmung und Plattformbewegung. Bei keiner der untersuchten Versuchsgruppen ließ sich eine Abhängigkeit der standmotorischen Reaktionen von den Bedingungen der Atemtätigkeit nachweisen.

Die vorliegende Studie zeigte eine durch unerwartete wie erwartete motorische Störungen ausgelöste, funktionelle Hierarchisierung der atem- und standmotorischen Reaktionen, an der das Kleinhirn durch Adaptation und Integration der Atemmotorik beteiligt war.

## Literatur

- Adams, J. A. (1971). A closed-loop theory of motor learning. *J Mot Behaviour*, 3:111–150.
- Andrezik, J., Dormer, K., Foreman, R., and Person, R. (1984). Fastigial nucleus projections to the brainstem in beagles: Pathways of autonomic regulation. *Neurosci*, 11:497–507.
- Bassal, M. and Bianchi, A. (1982). Inspiratory onset or termination induced by electrical stimulation of the brain. *Respir Physiol*, 50:23–40.
- Benchetrit, G. and Bertrand, F. (1975). A short-term memory in the respiratory centres: Statistical analysis. *Resp Physiol*, 23:147–158.
- Bradl, U., Scholle, H.-C., Hefter, H., and Dohle, C. (1994). Systemanalytische Techniken zur Bewertung motorischer Funktionen. In Scholle, H.-C., Struppler, A., Freund, H.-J., and H. Hefter, N., editors, *Motodiagnostik, Motortherapie II*, pages 77–83. Universitätsverlag, Jena.
- Bradley, D., Ghelarducci, B., Noce, A. L., Paton, J., and Spyer, K. (1990a). Autonomic and somatic responses evoked by stimulation of the cerebellar uvula in the conscious rabbit. *Exp Physiol*, 75:179–186.
- Bradley, D., Ghelarducci, B., Noce, A. L., Paton, J., Spyer, K., and Withington-Wray, D. (1990b). An electrophysiological and anatomical study of afferents reaching the cerebellar uvula in the rabbit. *Exp Physiol*, 75:163–177.
- Bramble, D. and Carrier, D. (1983). Running and breathing in mammals. *Science*, 2:251–256.
- Brown, T. (1914). On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. *J Physiol*, 48:18–46.
- Buytendijk, F. J. J. (1956). *Allgemeine Theorie der menschlichen Haltung und Bewegung*. Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg.
- Cohen, A., Ermentrout, G., and Kiemel, T. (1992). Modelling of intersegmental coordination in the lamprey central pattern generator for locomotion. *Trend Neurosci*, 15:434–438.
- Colebatch, J., Adams, L., Murphy, K., Martin, A., Lammertsma, A., Tochon-Danguy, H., Clark, J., Friston, K., and Guz, A. (1991). Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol*, 443:91–103.
- Corfield, D., Roberts, C., Guz, A., Murphy, K., and Adams, L. (1999). Modulation of the corticospinal control of ventilation by changes in reflex respiratory drive. *J Appl Physiol*, 87:1923–1930.
- Corio, M., Palissès, R., and Viala, D. (1993). Origin of the central entrainment of respiration by locomotion facilitated by MK801 in the decerebrate rabbit. *Exp Brain Res*, 95:84–90.
- Cotter, L., Arendt, H., Jasko, J., Cass, C. S. S., and Yates, B. (2001). Effects of postural changes and vestibular lesions on diaphragm and rectus abdominis activity in awake cats. *J Appl Physiol*, 91:137–144.
- Diener, H., Horak, F., Stelmach, G., Guschlbauer, B., and Dichgans, J. (1991). Direction and amplitude precuing has no effect on automatic posture responses. *Exp Brain Res*, 84:219–223.
- Dietz, V. (2004). Spinal cord pattern generators for locomotion. *Clin Neurophysiol*, 114:1379–1389.
- Dubayle, D. and Viala, D. (1998). Entrainment of the medullary respiratory generators by electrical stimulation in the cervical grey matter on in vitro preparations of newborn rat. *Neurosci Lett*, 248:204–208.

- Ebert, D., Hefter, H., Dohle, C., and Freund, H. (1995). Ataxic breathing during alternating forearm movements of various frequencies in cerebellar patients. *Neurosci Lett*, 193(3):145–148.
- Ebert, D., Raßler, B., and Hefter, H. (2000). Coordination between breathing and forearms movements during sinusoidal tracking. *Eur J Appl Physiol*, 81:288–296.
- Eldridge, F., Millhorn, D., and Waldrop, T. (1981). Exercise hypercapnea and locomotion: Parallel activation from the hypothalamus. *Science*, 211:844–846.
- Ezure, K. and Tanaka, I. (1997). Convergence of central respiratory and locomotor rhythms onto single neurons of the lateral reticular nucleus. *Exp Brain Res*, 113:230–242.
- Fitts, P. and Radford, B. (1964). Information capacity of discrete motor responses under different cognitive sets. *Information capacity of discrete motor responses under different cognitive sets.*, 71:475–482.
- Förster, O. (1936). Motorische felder und bahnen. In Bumke, O. and Förster, O., editors, *Handbuch der Neurologie*, pages 50–51.
- Funk, G., Milsom, W., and Steeves, J. (1992a). Coordination of wingbeat and respiration in the Candian goose. I. passive wing flapping. *J Appl Physiol*, 73:1014–1024.
- Funk, G., Sholomenko, G., Valenzuela, I., Steeves, J., and Milsom, W. (1993). Coordination of wingbeat frequency and respiration in canada geese during free flight. *J Exp Biol*, 175:317–323.
- Funk, G., Steeves, J., and Milsom, W. (1992b). Coordination of wingbeat and respiration in birds. II. „fictive“ flight. *J Appl Physiol*, 73:1025–1033.
- Gandevia, S. and Rothwell, J. (1987). Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol*, 384:109–118.
- Grillner, S. (1975). Locomotion in vertebrates - central mechanisms and reflex interactions. *Physiol Rev*, 55:247–304.
- Grillner, S., Nilsson, J., and Thorstensson, A. (1978). Intra-abdominal pressure changes during natural movements in man. *Acta Physiol Scand*, 103:275–283.
- Haas, F., Distenfeld, S., and Axen, K. (1986). Effects of perceived musical rhythm on respiratory pattern. *J Appl Physiol*, 61:1185–1191.
- Haken, H., Kelso, J., and Bunz, H. (1985). A theoretical model of phase transitions in human hand movements. *Biol Cybern*, 51:347–356.
- Henry, F. and Rogers, D. (1960). Increased response latency for complicated movements and a memory drum theory of neuromotor reaction. *Res Quart*, 31:448–458.
- Hildebrandt, G. and Daumann, F.-J. (1965). Die koordination von puls und atemrhythmus bei arbeit. *Int Z angew Physiol Arb Physiol*, 21:27–48.
- Hirano, T., Yoshida, H., Furuse, M., Taniguchi, K., and Inao, S. (1993). Fastigial pressor response observed during an operation on a patient with cerebellar bleeding. an anatomical review and clinical significance. *Neurosurgery*, 32:675.
- Hodges, P., Gurfunkel, V., Brumagne, S., Smith, T., and Cordo, P. (2002). Coexistence of stability and mobility in postural control: Evidence from postural compensation for respiration. *Exp Brain Res*, 144:293–302.
- Hokusaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., and Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*, 12:217–222.



- Holst, von, E. (1939). Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. *Erg Physiol*, 42:228–306.
- Homma, Y., Nonaka, K., Matsuyama, R., and Mori, S. (1995). Fastigiofugal projections to the brainstem nuclei in the cat: an anterograde PHA-L tracing study. *Neurosci Res*, 23:89–102.
- Horak, F. (1996). Adaptation of automatic postural responses. In Bloedel J.R., Ebner T.J., W. S., editor, *The Acquisition of Motor Behavior in Vertebrates.*, pages 57–85, Cambridge, Massachussets, London. MIT Press.
- Horak, F. and Diener, H. (1994). Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. *J Neurophysiol*, 72:479–493.
- Horak, F. and MacPherson, J. (1995). Postural orientation and equilibrium. In Rowell, J. and Shepard, J., editors, *Handbook of Physiology: Section 12, Integration of Motor, Circulatory, Respiratory and Metabolic Control During Exercise.*, pages 255–292, New York. Oxford University Press.
- Horak, F. and Nashner, L. (1986). Central programming of postural movements: Adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, 55(6):1369–1381.
- Hore, J. and Flament, D. (1986). Evidence that a disordered servolike mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. *J Neurophysiol*, 51:1137–1148.
- Inglis, T., Horak, F., Shupert, C., and Jones-Rycewicz, C. (1994). The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res*, 101:159–164.
- Jasinkas, C. L., Wilson, B. A., and Hoare, J. (1980). Entrainment of breathing rate to movement frequency during work at two intensities. *Respir Physiol*, 42:199–209.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessell, T. M. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Katz, P. and Frost, W. (1996). Intrinsic neuromodulation: altering neuronal circuits from within. *Trends Neurosci*, 19:54–61.
- Kelso, J. (1995). *Dynamic Patterns. The Self-Organization of Brain and Behaviour*. MIT, Cambridge, Mass.
- Kohl, J., Koller, E., and Jager, M. (1981). Relation between pedaling and breathing rhythm. *Eur J Appl Physiol*, 47:223–237.
- Kolb, F., Lachauer, S., Maschke, M., and Timmann, D. (2002). Classical conditioning of postural reflexes. *Pflugers Arch*, 445(2):224–37.
- Kolb, F., Lachauer, S., Maschke, M., and Timmann, D. (2004). Classically conditioned postural reflex in cerebellar patients. *Exp Brain Res*, 158(2):163–79.
- Kolb, F., Timmann, D., Baier, P., and Diener, H. (2000). Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients, 2. impaired unconditioned responses. *Exp Brain Res*.
- Kunesch, E., Binkofski, F., and Freund, H. (1989). Invariant temporal characteristics of manipulative hand movements. *Exp Brain Res*, 78:539–546.
- Kuo, A. (2002). The relative roles of feedforward and feedback in the control of rhythmic movements. *Motor Control*, 6:129–145.

- Lahuerta, J., Buxton, P., Lipton, S., and Browsher, D. (1992). The location and function of respiratory fibers in the second cervical spinal cord segment: respiratory dysfunction syndrome after cervical cordotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55:1142–1145.
- Lee, H. and Banzett, R. (1997). Mechanical links between locomotion and breathing: Can you breathe with your legs. *News Physiol Sci*, 12:273–278.
- Leevers, A. and Road, J. (1991). Effect of lung inflation and upright posture on diaphragmatic shortening in dogs. *Respir Physiol*, 85:29–40.
- Lutherer, L., Williams, J., and Everse, S. (1989). Neurons of the rostral fastigial nucleus are responsive to cardiovascular and respiratory challenges. *J Auton Nerv Syst*, 27:101–111.
- Magnus, R. (1926). Some results of studies in the physiology of posture. I. *Lancet*, 221:531–536.
- Mahler, D., Shuhart, C., Brew, E., and Stukel, T. (1991). Ventilatory responses and entrainment of breathing during rowing. *Med Sci Sports Exerc*, 23:186–192.
- Marder, E. and Bucher, D. (2001). Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol*, 11:R986–R996.
- Martin, T., Keating, J., Goodkin, H., Bastian, A., and W.T.Thach (1996a). Throwing while looking through prisms. I. focal olivocerebellar lesions impair adaptation. *Brain*, 119:1183–1198.
- Martin, T., Keating, J., Goodkin, H., Bastian, A., and W.T.Thach (1996b). Throwing while looking through prisms. II. specificity and storage of multiple gaze-throw calibration. *Brain*, 119:1199–1211.
- Maskill, D., Murphy, K., Mier, A., Owen, M., and Guz, A. (1991). Motor cortical representation of the diaphragm in men. *J Physiol*, 443:105–121.
- McDermott, W., Emmerik, R. V., and Hamill, J. (2003). Running training and adaptive strategies of locomotor-respiratory coordination. *Euro J Appl Physiol*, 89:435–444.
- McKay, L., Evans, K., Frackowiak, R., and Corfield, D. (2003). Neural correlates of voluntary breathing. *J Appl Physiol*, 95:1170–1178.
- Morin, D. and Viala, D. (2002). Coordinations of locomotor and respiratory rhythms in vitro are critically dependent on hindlimb sensory inputs. *J Neurosci*, 22(11):4756–4765.
- Nashner, L. (1976). Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res*, 26:59–72.
- Nashner, L. (1977). Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Exp Brain Res*, 30:13–24.
- Orem, J. (1988). Neural basis of behavioural and state-dependent control of breathing. In Lydic, R. and Biebuy, K., editors, *Clinical Physiology of Sleep*, pages 78–96. American Physiological Society, Bethesda, MD.
- Orem, J. and Nettick, A. (1986). Behavioural control of breathing in the cat. *Brain Res*, 366:238–253.
- Palissès, R., Pérségol, L., Viala, D., and Viala, G. (1988). Reflex modulation of phrenic activity through hindlimb passive motion in decorticate and spinal rabbit preparation. *Neuroscience*, 24:719–728.
- Paton, J., Noce, A. L., and Sykes, R. (1991). Efferent connections of lobule IX of the posterior cerebellar cortex in the rabbit: Some functional considerations. *J Auton Nerv Syst*, 36:209–224.
- Penfield, W. and Rasmussen, T. (1950). Vocalization and speech arrest. In *The Cerebral Cortices of Men. A Clinical Study of Localization of Function. Chapter V.*, pages 989–1067, New York. Macmillan.

- Raßler, B., Bradl, U., and Scholle, H. (2000). Interactions of breathing with the postural regulations of the fingers. *Clinical Neurophysiology*, 111:2180–2187.
- Raßler, B., Ebert, D., Waurick, S., and Junghans, R. (1996). Coordination between breathing and finger tracking in men. *J Mot Behav*, 28(1):48–56.
- Raßler, B. and Kohl, J. (1996). Analysis of coordination between breathing and walking rhythms in humans. *Respiration Physiology*, 0:317–327.
- Raßler, B., Nietzold, I., and Waurick, S. (1999). Phase-dependence of breathing and finger tracking movements during normocapnia and hypercapnia. *Respiration Physiology*, 80:324–332.
- Raßler, B., Waurick, S., and Ebert, D. (1990). Einfluß zentralnervöser koordination auf die steuerung von atem- und extremitätenmotorik des menschen. *Biol Cybern*, 63:457–462.
- Romaniuk, J., Kasicki, S., Kazenikov, O., and Selionov, V. (1994). Respiratory responses to stimulation of spinal or medullary locomotor structures in decerebrate cats. : *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 54:11–17.
- Rossiter, C., Hayden, N., Stocker, S., and Yates, B. (1996). Changes in outflow to respiratory pump muscles produced by natural vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, 76:3274–3284.
- Rossiter, C. and Yates, B. (1996). Vestibular influences on hypoglossal nerve activity in the cat. *Neurosci Lett*, 211:25–28.
- Sanes, J., Mauritz, K., Dalakas, M., and Evarts, E. (1985). Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. *Hum Neurobiol*, 4:101–114.
- Schmidt, R. A. (1975). A schema theory of discrete motor skill learning. *Psychol Rev*, 82:225–260.
- Sherrington, C. (1906). *The Integrative Action of the Nervous System*. London: Constable (Yale Univ Press, 2. Edition, 1961, New Haven, CT, 2nd edition.
- Temprado, J., Milliex, L., Grélot, L., Coyle, T., Calvin, S., and Laurent, M. (2002). A dynamic pattern analysis of coordination between breathing and rhythmic arm movements in humans. *Neurosci Lett*, 329:314–318.
- Timmann, D., Baier, P., Diener, H., and Kolb, F. (2000). Classically conditioned withdrawal reflex in cerebellar patients, 1. impaired conditioned responses. *Exp Brain Res*.
- Timmann, D., Kolb, F., and Jüptner, M. (1998a). Zur Bedeutung des menschlichen Kleinhirns für motorische Lernvorgänge. *Aktuelle Neurologie*, 25:41–49.
- Timmann, D., Krause, U., Kolb, F., Mummel, P., Horak, F., and Diener, H. (1998b). Zur Bedeutung des menschlichen Kleinhirns für die Anpassung posturaler Reflexmuster an wechselnde Breiten der Standfläche: „Ankle“- und „Hip“-Strategie. *Klinische Neurophysiologie*, 29:289–295.
- Viala, D. (1997). Coordination of locomotion and respiration. In Miller, A., Bianchi, A., and Bishop, B., editors, *Neural Control of the Respiratory Muscles*, pages 285–296, New York. CRC.
- Waurick, S. (1972). Beeinflussung von Atemform und -größe durch die Willkürmotorik. *Erg exp Med*, 8:380–386.
- Weimann, J. and Marder, E. (1994). Switching neurons are integral members of multiple oscillatory networks. *Curr Biol*, 4:896–902.
- Wilke, J., Lansing, R., and Rogers, C. (1975). Entrainment of respiration to repetitive finger tapping. *Physiol Psychol*, 3:345–349.

- Williams, J., Everse, S., and Lutherer, L. (1989). Stimulating fastigial nucleus alters central mechanisms regulating phrenic activity. *Respir Physiol*, 76:215–228.
- Wolf, H. and Pearson, K. (1988). Proprioceptive input patterns elevator activity in the locust flight system. *J Neurosci*, 59:1831–1853.
- Xu, F. and Frazier, D. (2000). Modulation of respiratory motor output by cerebellar deep nuclei in the rat. *J Appl Physiol*, 89:996–1004.
- Xu, F. and Frazier, D. T. (2002). Role of the cerebellar deep nuclei in respiratory modulation. *Cerebellum*, 1:35–40.
- Xu, F., Zhang, Z., and Frazier, D. T. (1998). Ventilation in shaker mutant rats with hereditary purkinje cell degeneration. *Soc Neurosci*, 24:379. Abstr.
- Yates, B., Billig, I., Cotter, L., Mori, R., and Card, J. (2002). Role of the vestibular system in regulating respiratory muscle activity during movement. *Clin Exp Pharm Physiol*, 29:112–117.

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank allen Versuchspersonen, die durch ihr großes Durchhaltevermögen diese Arbeit überhaupt erst ermöglichten. Insbesondere möchte ich mich bei den Patienten bedanken, die mich in den oft langen Sitzungen, trotz ihrer beeinträchtigenden Erkrankungen durch ihr Engagement und ihre Beharrlichkeit motivierten. Mit großer Dankbarkeit denke ich an die verstorbene Probandin und Institutsmitarbeiterin, Frau L. Schindler, zurück, die stets ein offenes Ohr für mich hatte und unser Projekt mit großer Tatkraft unterstützte.

Dem ehemaligen Vorstand Prof. Dr. G. ten Bruggencate und jetzigen Vorstand Prof. Dr. rer.nat. Dipl.-Biol. M. Götz danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit am ehem. Lehrstuhl für Neurophysiologie, jetzigen Lehrstuhl für Physiologische Genomik über mehrere Jahre kontinuierlich durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank richtet sich an Herrn Prof. Dr. F.P. Kolb für seine unschätzbare Hilfe und außergewöhnliche Betreuung, sowie seine große Geduld selbst in schwierigen Momenten.

Frau Prof. Dr. med. D. Timmann danke ich für die Rekrutierung und neurologische Untersuchung der Patienten.

Meiner Familie, meinen Eltern und meiner Freundin, M. A. Das, danke ich für die langjährige geduldige Unterstützung, Motivation und Teilnahme bei und an der Durchführung der Experimente sowie dem Verfassen dieser Arbeit.

---

**Lebenslauf**

**Name:** Nikolaos Koutsouleris  
**Eltern:** Dr. med. Ioannis Koutsouleris  
Dionisia Koutsouleri  
**Geburtsdatum:** 24.07.1976  
**Geburtsort:** Athen, Griechenland  
**Wohnort:** Viebig Platz 9, 80686 München

---

<b>Schul Ausbildung:</b>	1987–1990	Wittelsbacher Grundschule Germering
	1990–1992	neusprachlicher Zweig des Pater-Rupert-Mayer-Gymnasiums Pullach
	1992–1996	neusprachlicher Zweig des Max-Born-Gymnasium Germering
	1996	Abitur, Leistungskurse Französisch und Kunsterziehung

---

<b>Studium:</b>	1996	Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
	1997	Vorläufige Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
	1998	Physikum, endgültige Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
	1999	1. Staatsexamen
	2002	2. Staatsexamen
	2003	3. Staatsexamen

---

<b>Ärztliche Tätigkeit:</b>	2004	Beginn der ärztlichen Tätigkeit als Arzt im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität. Seit 10/2004 als Assistenzarzt tätig.
-----------------------------	------	--

**Lehrstuhl für Neurophysiologie**  
**PHYSIOLOGISCHES INSTITUT**  
 Medizinische Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München  
 Vorstand: Professor Dr. G. ten Bruggencate

Physiologisches Institut, Pettenkoferstrasse 12, 80336 München

Studententitel:

**Untersuchungen zur Pathophysiologie  
 des Kleinhirns unter dem Aspekt  
 unterschiedlicher Formen des  
 motorischen Lernens.**

Prof. Dr. Florian Kolb  
 Pettenkoferstrasse 12  
 80336 München  
 Telefon: 49-89/5996-224  
 Telefax: 49-89/5996-216

Aufklärungsbogen:

**posturale Reflexe**

e-mail: [u7224ab@mail.lrz-muenchen.de](mailto:u7224ab@mail.lrz-muenchen.de)  
<http://www.lrz-muenchen.de/~kolb/kolb.htm>

**Probanden-/Patienteninformation und Einverständniserklärung**

2 Januar 2001

**Wie heißt die Untersuchung?** Wir möchten Sie einladen, an einer Untersuchung zur Bedeutung des Kleinhirns an motorischen Lernprozessen teilzunehmen. Wir untersuchen Patienten mit Kleinhirnstörungen und gesunde Kontrollpersonen.

**Wer führt die Untersuchung durch?** Die Untersuchung wird durchgeführt von Frau Prof. Dr. D. Timmann und Herrn Prof. Dr. F.P. Kolb. Frau Timmann arbeitet als Assistenzärztin in der neurologischen Universitätsklinik Essen (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.-C. Diener; Tel.: 0201-723-2594) und Herr Kolb ist am Physiologischen Institut der Universität München (Institutsvorstand Prof. Dr. G. ten Bruggencate, Tel.: 089-5996-252) tätig.

**Was wird gemacht?** Die Untersuchung soll helfen zu klären, welche Bedeutung das Kleinhirn für motorische Lernvorgänge hat. Dafür werden sogenannte posturale Reflexe untersucht. Sie stehen auf einer Meßplattform, die fortlaufend ihren Körperschwerpunkt registriert, der Ihnen über einen Bildschirm angezeigt wird. Die Meßplattform wird kontinuierlich-sinusförmig oder nur kurzzeitig-rampenförmig ausgelenkt. Über Kopfhörer werden Sie gleichzeitig Töne hören. Ihre Atmung wird über eine Nasen-Sonde registriert. Mittels Oberflächen Elektroden werden von Muskeln der Beine, des Rückens und des Bauchs die Reflexantworten gemessen. Die Oberflächen Elektroden werden auf die vorher rasierte und mit Alkohol entfettete Haut geklebt. Die gesamte Untersuchungszeit beträgt ca. 1 1/2 Stunden. Während dieser Zeit wird über Oberflächen Elektroden Ihre Herzrhythmus (EKG) kontinuierlich und über eine Oberarmmanschette Ihr Blutdruck im Abständen von etwa 10 Minuten überwacht.

**Risiken und Nebenwirkungen** Die Rasur und die Behandlung mit Alkohol kann zu einer kurzzeitigen Irritation der Haut führen.

**Was ist das Ziel der Untersuchung?** Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung hat für Sie persönlich keine direkte diagnostische, therapeutische oder prognostische Bedeutung. Es handelt sich um eine rein wissenschaftliche Untersuchung. Es soll die Frage beantwortet werden, ob Lernen von motorischen Aufgaben bei gestörter Kleinhirnfunktion prinzipiell unmöglich oder aber möglich, wenn auch erschwert ist. Das hat praktische Bedeutung für die Rehabilitation von Patienten mit Kleinhirnstörungen, z.B. bei der Beantwortung der Frage, ob eine krankengymnastische Behandlung grundsätzlich sinnvoll ist.

**Vertraulichkeit der Untersuchungsergebnisse** Alle Untersuchungsergebnisse werden streng vertraulich behandelt. Bei einer wissenschaftlichen Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse bleibt Ihre Anonymität gewahrt.

**Einverständniserklärung**

Ich habe den vorliegenden Aufklärungsbogen gelesen. Alle meine Fragen sind von den Untersuchern beantwortet worden. Ich habe verstanden, daß die Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist und von mir jederzeit abgebrochen werden kann. Meine Unterschrift bestätigt, daß ich den Aufklärungsbogen gelesen habe und daß ich bereit bin an dieser Untersuchung teilzunehmen.

Datum:

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des Projektleiters

Abbildung 30: Einverständniserklärung zur Versuchsteilnahme



PERTURBATION				Par.File:	
Name :				Bin-W. :	
Datum :				Dw-Time :	
Vers.Name :				t-Analysis :	
Geb.Datum:					
Größe:					
Gewicht :					
Handigkeit :					
Sprungbein :					
Files	Delay	Beginn	Ende	Tags	Comments
Channels	Signal	Gain	Signal	Gain	
1	Respiration		Tar		
2	Platte (ist)		Tal		
3	x-Force		Gar		
4	y-Force		Gal		

Abbildung 31: Protokoll *Perturbation*

<b>Koordination</b>				Par.File:	
Name :				Bin-W. :	
Datum :				Dw-Time :	
Vers.Name :				t-Analysis :	
Geb.Datum:					
Größe:					
Gewicht :					
Handigkeit :					
Sprungbein :					
<b>Files</b>	<b>nc</b>	<b>Beginn</b>	<b>Ende</b>	<b>Tags</b>	<b>Comments</b>
<b>Channels</b>	<b>Signal</b>	<b>Gain</b>	<b>Signal</b>	<b>Gain</b>	
1	Respiration		Tar		
2	Platte (ist)		Tal		
3	x-Force		Gar		
4	y-Force		Gal		

Abbildung 32: Protokoll *Koordination*